

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



## TESIS DOCTORAL

### **Mejora de la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias hospitalarios**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Agustín Julián Jiménez**

Directores

Julio González Moraleja  
José Luis Álvarez-Sala Walther

**Madrid, 2014**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**MEJORA DE LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON  
NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD  
EN LOS  
SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS**



**AGUSTÍN JULIÁN JIMÉNEZ**

Toledo, 2013

**Directores:**

**Julio González Moraleja**

**José Luis Álvarez-Sala Walther**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

---



**Tesis doctoral**

**MEJORA DE LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON  
NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD  
EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:**

**AGUSTÍN JULIÁN JIMÉNEZ**

**BAJO LA DIRECCIÓN DE LOS DOCTORES:**

**JULIO GONZÁLEZ MORALEJA**

**JOSÉ LUIS ÁLVAREZ-SALA WALTHER**

**Toledo, 2013**

**D.L: TO 621-2013**

**ISBN: 978-84-695-9228-1**





**D. JULIO GONZÁLEZ MORALEJA**, Profesor Honorífico de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Toledo

**Y D. JOSÉ LUIS ÁLVAREZ-SALA WALTHER**, Catedrático y Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio de Neumología del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid

**Certifican:**

Que D. Agustín Julián Jiménez ha realizado bajo su dirección el trabajo de proyecto de tesis titulado **“MEJORA DE LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS”** para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Quienes suscriben consideran que dicho trabajo reúne todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral (originalidad, metodología, rigor científico y redacción), y se muestran conformes con la presentación del mismo a tal fin.

Y para que así conste donde convenga, firman el presente documento para que el doctorando presente al Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid su trabajo para su lectura y defensa ante la Comisión que se nombre, para aspirar al título de Doctor en Medicina y Cirugía.

En Madrid a 12 de Noviembre de 2013



**Fdo: DR. JULIO GONZÁLEZ MORALEJA**

**Director de la Tesis Doctoral**



**Fdo: DR. JOSÉ LUIS ÁLVAREZ-SALA WALTHER**

**Director de la Tesis Doctoral**





### Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	AGUSTÍN JULIÁN JIMÉNEZ
Título de la Tesis	MEJORA DE LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS
Facultad o Centro	DEPARTAMENTO DE MEDICINA FACULTAD DE MEDICINA

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	DR. JULIO GONZÁLEZ MORALEJA
Centro al que pertenece y dirección	SERVICIO DE MEDICINA INTERNA. HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD DE TOLEDO. AVDA. DE BARBER Nº 30. C.P: 45004. TOLEDO
D.N.I./Pasaporte	04.547.955 G
e-mail	jgonzalezm@sescam.jccm.es

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

**D. JULIO GONZÁLEZ MORALEJA**, Profesor Honorífico de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Toledo

**Certifico:**

Que D. Agustín Julián Jiménez ha realizado bajo mi dirección el trabajo de proyecto de tesis titulado "MEJORA DE LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS" para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Considero que dicho trabajo reúne todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral (originalidad, metodología, rigor científico y redacción), y muestro mi conformidad con la presentación del mismo a tal fin.

Y para que así conste firmo el presente documento para que el doctorando presente al Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid su trabajo para su lectura y defensa ante la Comisión que se nombre, para aspirar al título de Doctor en Medicina y Cirugía.

Madrid, a 16 de octubre de 2013

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.







### Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	AGUSTÍN JULIÁN JIMÉNEZ
Título de la Tesis	MEJORA DE LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS
Facultad o Centro	DEPARTAMENTO DE MEDICINA FACULTAD DE MEDICINA

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	DR. JOSÉ LUIS ÁLVAREZ-SALA WALTHER
Centro al que pertenece y dirección	DECANATO FACULTAD DE MEDICINA FACULTAD DE MEDICINA CIUDAD UNIVERSITARIA. C.P: 28040. MADRID
D.N.I./Pasaporte	50.176.729 V
e-mail	jilvarezsala@gmail.com

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

**D. JOSÉ LUIS ÁLVAREZ-SALA WALTHER**, Catedrático y Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio de Neumología del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid

**Certifico:**

Que D. Agustín Julián Jiménez ha realizado bajo mi dirección el trabajo de proyecto de tesis titulado "MEJORA DE LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS" para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Considero que dicho trabajo reúne todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral (originalidad, metodología, rigor científico y redacción), y muestro mi conformidad con la presentación del mismo a tal fin.

Y para que así conste firmo el presente documento para que el doctorando presente al Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid su trabajo para su lectura y defensa ante la Comisión que se nombre, para aspirar al título de Doctor en Medicina y Cirugía.

Madrid, a 16 de octubre de 2013

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



## **PRESENTACIÓN**

### **TESIS DOCTORAL EN FORMATO DE PUBLICACIONES MÚLTIPLES**

**A continuación se enumeran los artículos originales de investigación que integran la Tesis Doctoral “MEJORA DE LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS”:**

1.- **Julián-Jiménez A**, Palomo MJ, Parejo R, Laín-Terés N, Cuenca-Boy R, Lozano-Ancín A. Mejora del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. Arch Bronconeumol. 2013;49:230-40.

2.- **Julián-Jiménez A**, Parejo R, Cuenca-Boy R, Palomo MJ, Laín-Terés N, Lozano-Ancín A. Intervenciones para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad desde el servicio de urgencias. Emergencias. 2013;25:379-92.

3.- **Julián-Jiménez A**, Timón J, Laserna EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo MJ, Cabezas-Martínez A, et al. Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.015>.

4.- **Julián-Jiménez A**, Timón-Zapata J, Laserna-Mendieta EJ, Parejo R, Flores-Chacartegui M, Gallardo P. Capacidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.046>





## **DEDICATORIA**

*A Raquel, Patricia y Cristina*

*A mis padres*



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, mi agradecimiento sincero a los dos directores de esta tesis, el Dr. Julio González Moraleja y el Dr. José Luis Álvarez-Sala Walther, por transmitirme en todo momento su confianza y apoyo incondicional, tutelándome y llevándome de la mano hasta el final del camino.

Al Dr. Rafael Cuenca Boy por su asesoramiento y colaboración que han resultado tan importantes para llevar a cabo este proyecto.

Al Dr. David Martínez Hernández por su ayuda y disponibilidad constantes y por tener siempre las respuestas adecuadas a todas mis preguntas y las soluciones a todas mis dudas.

Al Dr. Andrés Tutor Martínez (q.e.p.d.) y al Dr. Ángel Sánchez Castaño, mis primeros maestros, por transmitirme su pasión por la medicina y la dedicación a la persona enferma.

A la Dra. Natividad Laín Terés y el Dr. Ricardo Juárez González por ser el espejo de los urgenciólogos de Toledo y de Castilla La Mancha y, además, ser más que simples amigos incondicionales.

A D<sup>a</sup>. María Luisa Alonso Martín por su ayuda, dedicación, colaboración, compromiso y trabajo diario desde la biblioteca del Hospital Virgen de la Salud de Toledo.

A todos los médicos de urgencias y residentes que con su adhesión a las guías de práctica clínica hicieron posible la mejora en la atención de todos los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en nuestro servicio de urgencias. En especial a María José Palomo, Guillermo Sentenac, Santiago Lázaro, José Aguilar, Ramón Salcedo, M<sup>a</sup> Josefa Estebarán, Ángel Blanco...que han cumplido ya más de diez años como históricos de la “vieja guardia” del servicio de urgencias.

A todos los demás miembros y personal de los servicios de urgencias, de análisis clínicos y bioquímica, de microbiología y de admisión-documentación del Complejo Hospitalario de Toledo que han participado directa o indirectamente en la elaboración de este trabajo.

A las prestigiosas revistas “Archivos de Bronconeumología”, “Enfermedades Infecciosas y Mibrobiología Clínica”, “EMERGENCIAS” y “Medicina Clínica”, por su revisión crítica constructiva y su aceptación para publicar los artículos de esta tesis.

A la SEMES (Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) representada por su junta directiva anterior y la actual, al grupo INFURG-SEMES (grupo de estudio de infecciones en urgencias de SEMES) y al editor y comité editorial de EMERGENCIAS, por crear y mantener en mí el espíritu del urgenciólogo investigador.

A mis padres, que me ayudaron primero a ser persona y después médico, todo lo que tengo y todo lo que soy se lo debo a ellos.

A mis pequeñas y preciosas hijas Patricia y Cristina por haberles robado tantas veces nuestro tiempo familiar sin recibir ningún reproche, solo sus pacientes miradas y sus dulces sonrisas.

Y, finalmente, con infinita admiración, a mi querida esposa Raquel, por su ayuda, respeto y cariño en todo momento. Sin su voluntad, comprensión y colaboración no hubiese podido realizar este trabajo, ni ningún otro. Detrás de un pequeño hombre siempre hay una gran mujer.

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

**AB:** Antibiótico

**ABC:** Área bajo la curva

**ADM:** Adrenomedulina

**AP:** Atención primaria

**ATS:** *American Thoracic Society*

**BM:** Biomarcador

**BMRII:** Biomarcador/es de respuesta inflamatoria e infección

**CIE-9-MC:** Clasificación internacional de enfermedades 9.<sup>a</sup> revisión modificación clínica

**CP-:** Coeficiente de probabilidad negativo

**CP+:** Coeficiente de probabilidad positivo

**CURB-65:** Acrónimo de confusión, urea  $\geq 7$  mol/L, frecuencia respiratoria  $\geq 30$ , presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg o diastólica  $< 60$  mmHg y edad  $\geq 65$  años

**DE:** Desviación estándar

**E:** Especificidad

**EPG:** Escala pronóstica de gravedad

**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**FP:** Falsos positivos

**FN:** Falsos negativos

**G1:** Grupo primero

**G2:** Grupo segundo

**G3:** Grupo tercero

**G4:** Grupo cuarto

**GPC:** Guía de práctica clínica

**Gpos:** Grupo postintervención

**Gpre:** Grupo preintervención

**IDSA:** *Infectious Diseases Society of America*

**IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%

**IGN:** Índice de gravedad de la neumonía

**IL:** Interleucinas

**INFURG-SEMES:** Grupo de estudio Infecciones en Urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias

**IRVB:** Infecciones respiratorias de vías bajas

**Lpm:** Latidos por minuto

**MR-proADM:** Región medial de la pro-adrenomedulina

**MU:** Médico de urgencias

**NAC:** Neumonía adquirida en la comunidad

**NACB:** Neumonía adquirida en la comunidad bacteriémica

**NACG:** Neumonía adquirida en la comunidad grave

**NACSB:** Neumonía adquirida en la comunidad sin bacteriemia

**OR:** Odds ratio

**TNF:** Factor de necrosis tumoral

**PaO<sub>2</sub>:** Presión arterial de oxígeno

**PSI:** *Pneumonia Severity Index*

**PCT:** Procalcitonina

**PCR:** Proteína C reactiva

**PC:** Punto de corte

**ROC:** *Receiver operating characteristic*

**Rpm:** Respiraciones por minuto

**S:** Sensibilidad

**SCAP:** *Severity Community Acquired Pneumonia*

**SMART-COP:** Acrónimo de (presión arterial sistólica < 90 mmHg, afectación multilobar radiológica, albúmina < 3,5 g/dl, frecuencia respiratoria ajustada por la edad > o < 50 años, taquicardia  $\geq$  125 lpm) - (confusión, oxigenación ajustada por la edad > o < 50 años y pH < 7,35)

**SEMES:** Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias

**SEPAR:** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

**SESCAM:** Servicio de Salud de Castilla-La Mancha

**SET:** Sistema español de triaje

**SG:** Sepsis grave

**SS:** Shock séptico

**sTREM1:** *Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells*

**SUH:** Servicio/s de urgencias hospitalario/s

**TIR-SEPAR:** Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

**UCE:** Unidad de corta estancia

**UCI:** Unidad de cuidados intensivos

**VN:** Verdaderos negativos

**VP:** Verdaderos positivos

**VPN:** Valor predictivo negativo

**VPP:** Valor predictivo positivo

**VRC:** Valor de referencia de cambio clínico

## **RESUMEN / SUMMARY**





## RESUMEN

# MEJORA DE LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS

### JUSTIFICACIÓN E INTERÉS DEL ESTUDIO

Los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) atienden a un gran número de pacientes con procesos infecciosos (14-15 % de todas las urgencias). Por su impacto de salud pública, tasa de ingresos (20-65%) y mortalidad (10-14%) destaca la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Se estima que más del 75% de todas las NAC confirmadas radiológicamente son atendidas en algún momento de su evolución en los SUH, lo que nos señala el importante papel del médico de urgencias en el manejo inicial de estos procesos, que influirá en su evolución y morbilidad. La incidencia de la NAC en los SUH ha aumentado significativamente en la última década pasando de representar el 0,85% al 1,35% de todos los pacientes atendidos. La NAC es la causa más frecuente de sepsis, sepsis grave (SG) y shock séptico (SS) en los pacientes atendidos en los SUH.

Por otro lado, la NAC representa la segunda causa de bacteriemia diagnosticada en los SUH y *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno implicado en más del 80% de los casos.

Disminuir la morbilidad de una enfermedad infecciosa tan importante como la NAC debe ser un objetivo clave para todos los clínicos, habiéndose confirmado que es posible gracias a una actuación precoz y adecuada, sobre todo en los casos más graves (SG-SS), a través de la implementación de las guías de práctica clínica (GPC).

Hoy en día se considera que una GPC debe ayudar a mejorar las decisiones más importantes que debe tomar el médico de urgencias:

- Determinar la necesidad de ingreso del paciente con NAC (el cuándo), su ubicación adecuada (el dónde) y los cuidados que precisan los pacientes (el cómo).

- La administración precoz de la pauta antimicrobiana adecuada y de las medidas de soporte hemodinámico y respiratorio.

Para ello, el implantar y conseguir un máximo seguimiento de una GPC actualizada, adaptada al centro y multidisciplinar (consensuada con el resto de especialistas) que incluya una escala pronóstica de gravedad (EPG) como el *Pneumonia Severity Index* modificado (PSIm) y la utilización de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRII), cuando estos estén indicados, puede convertirse en la mejor herramienta para conseguir mejorar la atención de los pacientes con NAC que acuden a los SUH.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La implantación de una GPC en el SUH para la atención de todos los pacientes con NAC mejora tanto la atención global del proceso como las medidas o actuaciones individuales, de forma que resulta eficaz para el enfermo y eficiente para el sistema. Pero, para mantener las mejoras obtenidas tras la implantación de dicha GPC se necesitan intervenciones posteriores de recuerdo y un programa de revisión y actualización de las mismas, ya que, de lo contrario, el seguimiento de las recomendaciones se debilita y la calidad de la atención se degrada progresivamente hasta llegar a ser similar a la practicada antes de la implantación de la GPC.

## **OBJETIVOS**

En función de la hipótesis de trabajo expuesta y la línea común de investigación de las cuatro publicaciones que integran este trabajo se propusieron los siguientes objetivos principales:

- 1.- Determinar la utilidad y el impacto de la puesta en marcha de una GPC ("SE-MES-SEPAR 2008") en nuestro SUH en el proceso asistencial de la NAC para mejorar la calidad de la asistencia de todos los pacientes atendidos con NAC comparando los indicadores de actuación (decisión de alta o ingreso, adecuación y precocidad de la antibioterapia, solicitud de estudios complementarios) y de resultados (tiempo de estancia hospita-

laria y estabilización clínica, reconsultas en el SU y mortalidad) antes y después de la intervención.

**2.-** Evaluar a lo largo de cinco años el impacto de distintas intervenciones (implementación de las GPC “SEMES-SEPAR 2008” e “INFURG-SEMES 2011”), en el proceso asistencial de la NAC, comparar los indicadores de actuación y de resultados antes y después de cada intervención y desde el inicio, año 2008, al término del estudio, año 2012.

**3.-** Analizar y comparar la utilidad y capacidad predictiva de gravedad, mortalidad a corto y medio plazo y posible etiología bacteriana en la NAC de algunos de los BMRII más utilizados en los SUH [proteína C reactiva (PCR), región medial de la proadrenomedulina (MR-proADM), procalcitonina (PCT)] y del lactato junto a otros parámetros analíticos, EPG y al sistema español de triaje (SET).

**4.-** Analizar la utilidad y capacidad de la PCT para pronosticar la existencia de bacteriemia en los pacientes con NAC, originada o no por *Streptococcus pneumoniae*. Determinar si existen diferencias en los valores de PCT según los serotipos de *Streptococcus pneumoniae*.

## MÉTODOS

Para poder cumplir con los objetivos propuestos se diseñaron cuatro estudios (E):

**(E1):** Estudio prospectivo, observacional, descriptivo y comparativo realizado desde el 1 enero de 2008 al 1 agosto de 2009 en 2 fases, antes y después de la implantación de la GPC «Manejo de la NAC en los SUH» SEMES-SEPAR 2008 junto con sesiones formativas sobre la misma a todos los médicos de urgencias y residentes del centro. Se incluyó a 200 pacientes adultos atendidos en el SUH con el diagnóstico de NAC tanto en el grupo preintervención como en el postintervención.

**(E2):** Estudio prospectivo pre y postintervención realizado desde 1 enero de 2008 al 31 julio de 2012 en cuatro fases (se evaluaron dos periodos pre-implantación y dos

periodos post-implantación de las GPC). Se incluyó a 200 pacientes adultos atendidos en el SUH con el diagnóstico de NAC en cada uno de los cuatro grupos.

**(E3):** Estudio observacional, prospectivo y analítico de pacientes diagnosticados de NAC en un SUH. Se recogieron variables sociodemográficas, de comorbilidad, índice de Charlson, nivel de prioridad según el sistema español de triaje (SET), grados del PSI y CURB-65 (acrónimo de confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad  $\geq 65$  años), criterios de NAC grave, estudios microbiológicos, determinaciones analíticas y de los BMR II. Se realizó seguimiento durante 180 días para calcular el poder pronóstico de mortalidad y el rendimiento diagnóstico de bacteriemia y etiológico.

**(E4):** Estudio observacional, prospectivo y descriptivo de pacientes diagnosticados de NAC en un SUH. Se recogieron variables sociodemográficas, de comorbilidad, índice de Charlson, grados del PSI y criterios de NAC grave, estudios microbiológicos, determinaciones analíticas y de los BMR II (PCT y PCR). Se realizó seguimiento durante 30 días. Se calculó el poder pronóstico y el rendimiento diagnóstico de bacteriemia originada o no por *Streptococcus pneumoniae*. Se analizaron las diferencias entre los serotipos aislados de *Streptococcus pneumoniae*.

## RESULTADOS

**(E1):** El uso de la GPC consiguió aumentar la administración precoz (44,7% vs 89%,  $p < 0,001$ ) y adecuada (60,4% vs 95,5%,  $p < 0,001$ ) del antibiótico y disminuir el tiempo de tratamiento antibiótico total (1,41 días,  $p < 0,001$ ) e intravenoso (1 día,  $p = 0,042$ ), así como reducir el tiempo hasta la estabilización clínica (0,37 días,  $p = 0,027$ ), la estancia hospitalaria (1,14 días,  $p = 0,01$ ) y la mortalidad intrahospitalaria (20% vs 6,6%,  $p = 0,004$ ) y la global a los 30 días (15% vs 8,5%,  $p = 0,044$ ). El uso del PSI y los BMR II ayudaron a mejorar la adecuación de la decisión alta o ingreso ( $p < 0,001$ ).

**(E2):** En los grupos tras la implantación de las GPC y desde el inicio hasta al final del periodo del estudio se logró reducir el tiempo hasta la estabilización clínica (0,54 días,  $p < 0,001$ ), la estancia hospitalaria (2,25 días,  $p < 0,001$ ) y la mortalidad intrahospitalaria (de 20% a 4,3%,  $p < 0,001$ ) y la global a los 30 días (de 15% a 5,5%,  $p = 0,003$ ), con un

aumento de la administración adecuada (60,4% vs 97,5%,  $p < 0,001$ ) y precoz (44,7% vs 92,5%,  $p < 0,001$ ) del antibiótico y una disminución del tiempo de tratamiento antibiótico total (2,25 días,  $p < 0,001$ ) e intravenoso (1,96 días,  $p < 0,001$ ). El uso del PSI y los BMRII ayudaron a mejorar la adecuación de la decisión alta o ingreso ( $p < 0,001$ ).

**(E3):** Se incluyeron 127 pacientes. La mortalidad a los 30 días fue del 10,3% (13) y a los 180 días del 22,6% (28). Los hemocultivos fueron positivos en 29 casos (23%) y se diagnosticó *Streptococcus pneumoniae* como patógeno causante en 28 casos (22,2%). El lactato y la MR-proADM consiguen un área bajo la curva ROC (ABC-ROC) para predecir mortalidad a los 30 días de 0,898 (IC 95%: 0,824-0,973;  $p < 0,001$ ) y de 0,892 (IC 95%: 0,811-0,974;  $p < 0,001$ ), respectivamente, y la MR-proADM, de 0,921 (IC 95%: 0,874-0,968;  $p < 0,001$ ) a los 180 días. Para la predicción de bacteriemia la PCT obtiene un ABC-ROC de 0,952 (IC 95%: 0,898-1;  $p < 0,001$ ) y con un punto de corte de  $PCT \geq 0,95$  ng/ml, un valor predictivo negativo (VPN) del 97,8% y un coeficiente de probabilidad positivo (CP+) de 9,03. Para predecir etiología por *Streptococcus pneumoniae* una  $PCT > 0,85$  ng/ml obtiene un valor VPN del 96,6% y un CP+ de 5,89.

**(E4):** Se incluyeron 474 pacientes. Los hemocultivos fueron positivos en 85 casos (17,9%), 75 de ellos con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* (88,2%) (en 5 junto con otro patógeno). Para la predicción de bacteriemia (causada o no por *Streptococcus pneumoniae*) la PCT obtiene un ABC-ROC de 0,988 (IC 95%: 0,908-0,995;  $p < 0,001$ ) y con un punto de corte de  $PCT \geq 0,95$  ng/ml un VPN  $> 98\%$  con CP+  $> 10$ . Los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* tipificados más frecuentemente fueron 19A, 7F, 1 y 3. Los niveles medios mayores de PCT se encontraron en los serotipos 7F, 19A, 3 y 1 con diferencias significativas con el resto ( $p=0,008$ ). Los serotipos con mayor porcentaje de casos de sepsis grave y shock séptico fueron el 3, 1 y 19A. Los serotipos con mayor mortalidad a los 30 días fueron el 1, 3 y 19A y los que presentaron en mayor número de ocasiones una afectación multilobar o bilateral el 3, 19A y 6A.

## CONCLUSIONES

**1.-** La puesta en marcha de una GPC (SEMES-SEPAR de 2008 o INFURG-SEMES 2011) para la atención de todos los pacientes con NAC en los SUH, que incluye el uso

sistemático del *Pneumonia Severity Index* modificado como escala pronóstica de gravedad y los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección, mejora de forma significativa la atención global a este proceso así como todas las medidas o actuaciones individuales realizadas por los médicos de urgencias y los indicadores de resultados evaluados.

**2.-** Cada intervención formativa realizada (a través de la implantación y seguimiento de la GPC) resulta beneficiosa para el paciente (acorta el tiempo de resolución del proceso, disminuye la morbilidad y la mortalidad intrahospitalaria y la global a los 30 días) y para el sistema (reduce las estancias hospitalarias y los costes globales).

**3.-** Para mantener las mejoras obtenidas tras la implantación de una GPC se necesitan intervenciones posteriores de recuerdo y un programa de revisión y actualización de las mismas, ya que, de lo contrario, el seguimiento de las recomendaciones se debilita y la calidad de la atención se degrada progresivamente hasta ser similar a la prestada antes de la primera intervención.

**4.-** La adecuación de las decisiones de destino del paciente (alta o ingreso) y de la administración precoz y adecuada de la pauta antimicrobiana en el SUH son los factores clave para reducir la mortalidad en la NAC.

**5.-** El uso protocolizado de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (procalcitonina y pro-adrenomedulina) y del lactato en la valoración pronóstica de la NAC en los SUH tiene una utilidad evidente como herramienta de ayuda para pronosticar mortalidad a corto y a medio plazo (donde destacan el lactato y la pro-adrenomedulina).

**6.-** La asociación o combinación de la pro-adrenomedulina con el *Pneumonia Severity Index*, CURB-65 y con el sistema español de triaje presenta el mayor poder pronóstico de mortalidad en la NAC, superior al conseguido por cualquier biomarcador de respuesta inflamatoria e infección o escala pronóstica de gravedad por separado.

**7.-** En función de los niveles de procalcitonina se puede sospechar el patógeno causante de la NAC en el SUH y predecir con fiabilidad una etiología bacteriana o viral.

**8.-** La procalcitonina consigue un gran rendimiento diagnóstico para sospechar una etiología bacteriana de la NAC por *Streptococcus pneumoniae* (con un punto de corte  $\geq 0,85$  ng/ml obtiene un valor predictivo negativo de 96,6% y un área bajo la curva de 0,91).

**9.-** La procalcitonina es el mejor biomarcador de respuesta inflamatoria e infección para sospechar y descartar la existencia de bacteriemia en un paciente con NAC, capaz de conseguir un área bajo la curva de 0,98 y un valor predictivo negativo  $> 98\%$  con un punto de corte  $\geq 0,95$  ng/ml.

**10.-** Los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados con más frecuencia (1, 3, 19A y 7F) son los que se asocian con los niveles más altos de procalcitonina, con una evolución más frecuente a cuadros de sepsis grave y shock séptico, con una mayor afectación multilobar y bilateral en la radiología y con una mayor mortalidad.

### **PALABRAS CLAVE:**

Neumonía adquirida en la comunidad.

Servicio de Urgencias.

Guía de práctica clínica.

Biomarcadores.

Procalcitonina.

Proteína C reactiva.

Proadrenomedulina.

Lactato.

*Pneumonia Severity index.*

Antibiótico.

Mortalidad.

Bacteriemia.

*Streptococcus pneumoniae.*





## SUMMARY

### IMPROVING CARE FOR PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN HOSPITAL EMERGENCY DEPARTMENTS

#### AIM AND RATIONALE

Hospital emergency departments (EDs) care for many patients with infections (14%-15% of all emergency cases). Among such infections, community-acquired pneumonia (CAP) is especially significant due to its public-health impact, high admission rate (20%-65%), and associated mortality (10%-14%). According to some estimates, 75% of radiologically confirmed CAP cases visit the ED at some stage. Emergency physicians therefore play a significant role in the early management of this condition, which has a bearing on its subsequent course, morbidity, and mortality. Incidence of CAP has risen significantly in EDs over the past decade (from 0.85% of all emergency patients to 1.35% in a recent Spanish study). CAP is the most frequent cause of sepsis, severe sepsis, and septic shock in ED patients.

Moreover, CAP is the second leading cause of bacteremia diagnosed in the ED, and *Streptococcus pneumoniae* is the pathogen involved in over 80% of cases.

Reducing morbidity and mortality for a major infectious disease such as CAP should be a key objective for all clinicians. Implementation of clinical guidelines that ensure early and appropriate treatment has been shown to reduce morbidity and mortality, especially for particularly serious cases (those with severe sepsis or septic shock).

Clinical guidelines, according to current thinking, should help improve crucial decisions made by emergency physicians, namely:

- When (or whether) to admit patients with CAP, where they should receive care, and how to care for them.
- Early delivery of the appropriate antimicrobial regimen as well as hemodynamic support and breathing support.

Thus, the best way to improve care for emergency patients with CAP may be to implement and maximize adherence to up-to-date clinical guidelines specific to the care facility that are multidisciplinary (ie, developed by consensus with non-emergency specialists) and involve the use of a severity score such as the modified Pneumonia Severity Index (mPSI) as well as biomarkers of infection and inflammation (BII), where appropriate.

## **WORKING HYPOTHESIS**

Implementing a clinical guideline in the ED for all patients with CAP improves individual measures and interventions as well as overall CAP care. It is thus both effective for the patient and efficient for the system. However, maintaining the improvements achieved requires subsequent refreshers as well as a schedule to review and update the guidelines. Otherwise, adherence to recommendations will diminish and quality of care will gradually decline back to its original baseline level.

## **OBJECTIVES**

The working hypothesis and the general line of research taken for the four research projects comprised in the present dissertation led to the following main objectives:

**1.** To determine the utility and impact of implementing a clinical guideline (Consensus of the Spanish Society of Emergency Medicine [SEMES] and the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery [SEPAR] on the Management of CAP in the ED [SEMES-SEPAR 2008]) within our ED to improve quality of care for all patients with CAP by looking at management indicators (discharge vs admission, appropriateness and promptness of antibiotic therapy, tests requested) and outcome variables (length of stay,

time to clinical stabilization, subsequent ED visits, and mortality) before and after guideline implementation.

2. To perform a 5-year assessment of the impact on CAP care of two interventions —(1) implementation of the SEMES-SEPAR 2008 guideline and (2) subsequent implementation of the Guideline on Management of CAP in the ED published in 2011 by the SEMES Group on Infections in Emergency Medicine [INFURG-SEMES 2011])—by comparing management and outcome variables before and after each intervention and between the 2008 baseline data and the 2012 end-of-study data.

3. To analyze and compare the potential utility and predictive value of some BILs commonly used in the ED (C-reactive protein [CRP], midregional proadrenomedullin [MR-proADM], procalcitonin [PCT]), and lactate, together with other test results, severity scores, and the Spanish Triage System, in terms of predicting severity, short- and medium-term mortality, and likely bacterial cause of CAP.

4. To analyze the potential utility and predictive value of PCT for the purpose of estimating whether bacteremia caused by any agent (*S pneumoniae* or any other) is present in patients with CAP; also, to determine whether different *S pneumoniae* serotypes lead to different PCT values.

## METHODS

Four studies (S1 to S4) were designed in order to achieve the above objectives.

**(S1):** A prospective observational descriptive and comparative study conducted from 1 January 2008 through 1 August 2009 in 2 periods: before and after implementation of the SEMES-SEPAR 2008 guidelines for ED management of CAP in the study hospital along with specific training sessions for all emergency physicians and residents. For each of the 2 study periods, 200 consecutive adult emergency patients diagnosed with CAP were included (n = 400).

**(S2):** A prospective pre- and post-intervention study conducted from 1 January 2008 through 31 July 2012 in 4 periods (2 pre-implementation and 2 post-implementation). For each of the study periods, 200 consecutive adult ED patients diagnosed with CAP were included (n = 800).

**(S3):** A prospective observational analytical study of patients diagnosed with CAP in an ED. Data collected included sociodemographic information, comorbidity, Charlson Index, priority level according to the Spanish Triage System, Pneumonia Severity Index (PSI) risk class, CURB-65 severity score (confusion–blood urea nitrogen–respiratory rate–blood pressure–age≥65 years), criteria for severe CAP, microbiology, blood and urine analysis results, and BIIIs. Patients were followed up for 180 days in order to determine prognostic power for mortality as well as diagnostic power for both bacteremia and causative agent identification.

**(S4):** A prospective and descriptive observational study of patients diagnosed with CAP in an ED. Data collected included sociodemographic information, comorbidity, Charlson Index, PSI risk class and criteria for severe CAP, microbiology, blood and urine analysis, and BIIIs (PCT and CRP). The study followed up on patients for 30 days and calculated prognostic power and diagnostic yield for *S pneumoniae* and non-*S pneumoniae* bacteremia. Differences among the *S pneumoniae* serotypes isolated were analyzed.

## RESULTS

**(S1):** Guideline implementation increased rates of early antibiotic treatment (89% vs 44.7%,  $P < 0.001$ ) and appropriate regimen (95.5% vs 60.4%,  $P < 0.001$ ), and shortened the duration of both overall antibiotic treatment (1.41 days less,  $P < 0.001$ ) and intravenous antibiotic treatment (1 day less,  $P = 0.042$ ). Other improvements were reductions in time to clinical stabilization (0.37 days less,  $P = 0.027$ ), length of hospital stay (1.14 days less,  $P = 0.01$ ), intra-hospital mortality (6.6% vs 20%,  $P = 0.004$ ) and overall 30-day mortality (8.5% vs 15%,  $P = 0.044$ ). PSI and biomarkers helped improve site-of-care decisions ( $P < 0.001$ ).

**(S2):** The first post-implementation group (G2) and especially the second post-implementation group (G4) had significantly improved outcomes compared to the baseline. For G4, time to stabilization decreased relative to the baseline by 0.54 days ( $P < 0.001$ ), and hospital stay was shorter by 2.25 days ( $P < 0.001$ ). In-hospital mortality dropped from 20% to 4.3% ( $P < 0.001$ ), and overall 30-day mortality decreased from 15% to 5.5% ( $P = 0.003$ ). Early antibiotic treatment increased from 44.7% to 92.5% ( $P < 0.001$ ) and appropriate antibiotic regimen choice rose from 60.4% to 97.5% ( $P < 0.001$ ), while total time on antibiotics decreased by 2.25 days ( $P < 0.001$ ) and time on intravenous antibiotics by 1.96 days ( $P < 0.001$ ). PSI score and biomarkers helped improve admission vs discharge decisions ( $P < 0.001$ ).

**(S3):** The study included 127 patients. The 30-day mortality rate was 10.3% (13 patients); 180-day mortality was 22.6% (28 patients). Blood cultures were positive in 29 cases (23%) and *S. pneumoniae* was identified as the causative agent in 28 cases (22.2%). The area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) to predict 30-day mortality was 0.898 (95% CI, 0.824-0.973;  $P < 0.001$ ) for lactate and 0.892 (95% CI, 0.811-0.974;  $P < 0.001$ ) for MR-proADM. The AUROC for MR-proADM to predict 180-day mortality was 0.921 (95% CI, 0.874-0.968;  $P < 0.001$ ). The AUROC for PCT to predict bacteremia was 0.952 (95% CI, 0.898-1.000;  $P < 0.001$ ). With a PCT cutoff value of 0.95 ng/ml or higher, negative predictive value (NPV) for bacteremia was 97.8% and positive likelihood ratio (LR+) was 9.03. For prediction of *S. pneumoniae* as the cause, PCT levels higher than 0.85 ng/ml had NPV and LR+ values of 96.6% and 5.89, respectively.

**(S4):** The study enrolled 474 patients. Blood culture was positive in 85 cases (17.9%); *S. pneumoniae* was isolated in 75 of the 85 cases (88.4%), including 5 cases in which other pathogens were also found. The area under the ROC curve (AUROC) for PCT to predict bacteremia (whether due to *S. pneumoniae* or any other agent) was 0.988 (95% CI, 0.908-0.995;  $P < 0.001$ ); for a cut-off value of 0.95 ng/mL or higher, NPV was over 98% and LR+ was greater than 10. The most frequently isolated *S. pneumoniae* serotypes were 19A, 7F, 1, and 3. The highest mean levels of PCT were found in serotypes 7F, 19A, 3, and 1, which showed significant statistical differences compared to the other serotypes ( $P = 0.008$ ). The highest rates of severe sepsis and septic shock were found for serotypes 3, 1, and 19A; the highest 30-day mortality rates were associated with serotypes 1, 3, and 19A;

and the highest rates of multilobar or bilateral involvement were found with serotypes 3, 19A, and 6A.

## **CONCLUSIONS**

1. Implementing clinical guidelines requiring the use of modified Pneumonia Severity Index and biomarkers of infection and inflammation for all ED patients with CAP (specifically, SEMES-SEPAR 2008 or INFURG-SEMES 2011) significantly improves overall CAP care, individual decision making by emergency physicians, and specific outcome measures.

2. Every training intervention in the context of guideline introduction and implementation is beneficial for patients: it shortens recovery time and reduces in-hospital morbidity and mortality as well as overall 30-day mortality. It also benefits the health care system by reducing length of hospital stay and overall cost.

3. Maintaining improvements achieved through guideline implementation requires subsequent refresher interventions as well as scheduled guideline reviews and updates; otherwise, adherence to the guidelines declines over time and quality of care gradually drifts back to baseline levels.

4. Appropriate site-of-care decisions (hospital admission vs discharge) and early, appropriate administration of antibiotic therapy in the ED are the two key factors for reducing CAP-related mortality.

5. Protocol-specified use of biomarkers of infection and inflammation (procalcitonin and proadrenomedullin) and lactate levels for CAP prognostic purposes in EDs is clearly useful in predicting short- and medium-term mortality. Lactate and proadrenomedullin are particularly useful for this purpose.

6. Combining proadrenomedullin with either Pneumonia Severity Index, CURB-65, or the Spanish Triage System predicts CAP-related mortality far better than any individual biomarker or severity score.

7. Procalcitonin levels can narrow down suspected agents of CAP in the ED and reliably estimate bacterial vs viral etiology.

8. Procalcitonin has a high diagnostic yield for suspected bacterial CAP caused by *Streptococcus pneumoniae* (a cutoff equal to or greater than 0.85 ng/ml had a negative predictive value of 96.6% and an area under the receiver operating characteristic curve of 0.91).

9. Procalcitonin is the best biomarker for suspecting or ruling out bacteremia in patients with CAP (negative predictive value higher than 98% and an area under the receiver operating characteristic curve of 0.98 for a procalcitonin cutoff of 0.95 ng/ml or higher).

10. The most frequently isolated *Streptococcus pneumoniae* serotypes (1, 3, 19A, and 7F) are associated with higher procalcitonin levels. Patients with these serotypes are more likely to develop severe sepsis or septic shock and to have multilobar or bilateral involvement according to chest imaging. Mortality is also higher in these patients.

## **KEYWORDS:**

Community-acquired pneumonia.

Emergency Department.

Clinical practice guidelines.

Biomarkers.

Procalcitonin.

C-reactive protein.

Pro-adrenomedullin.

Lactate.

Pneumonia Severity index.

Antibiotic.

Mortality.

Bacteremia.

*Streptococcus pneumoniae*.





# ÍNDICE

- PRESENTACIÓN.....	I
- DEDICATORIA.....	III
- AGRADECIMIENTOS.....	V
- ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	VII
- RESUMEN/SUMMARY.....	IX
- ÍNDICE.....	XXVII
<b>1.- INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1.- Conceptos.....</b>	<b>3</b>
1.1.1.- Neumonía.....	3
1.1.2.- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC).....	3
1.1.3.- Neumonía adquirida en la comunidad grave (NACG).....	3
<b>1.2.- Impacto, importancia y epidemiología de la NAC en los Servicios de Urgencias Hospitalarios (SUH).....</b>	<b>4</b>
1.2.1.- Impacto de la NAC.....	4
1.2.2.- Incidencia y prevalencia de la NAC.....	4
1.2.3.- Gravedad clínica y respuesta inflamatoria sistémica en la NAC.....	4
1.2.4.- Mortalidad.....	5
1.2.5.- Destino de los pacientes.....	6
1.2.6.- Características de los pacientes con NAC en los SUH.....	6
<b>1.3.- Variabilidad de la atención y del seguimiento de las guías de práctica clínica (GPC) en la NAC.....</b>	<b>6</b>
1.3.1.- Variabilidad clínica.....	6
1.3.2.- Seguimiento y adherencia a las GPC.....	6
<b>1.4.- Puntos clave en las posibilidades de mejora en el paciente con NAC en el SUH.....</b>	<b>7</b>
<b>1.5.- La decisión de ingreso o alta del paciente con NAC.....</b>	<b>8</b>
1.5.1.- Introducción.....	8
1.5.2.- Escalas pronósticas de gravedad (EPG).....	8
1.5.2.1.- <i>Pneumonia Severity Index</i> (PSI) o Índice de gravedad de la neumonía (IGN).....	9

1.5.2.2.- Índice CURB-65.....	10
1.5.2.3.- CRB-65.....	11
1.5.2.4.- Otras EPG.....	12
1.5.3.- Decisión de ingreso en UCI.....	13
1.5.4.- Criterios adicionales a tener en cuenta.....	15
1.5.4.1.- Predicción de bacteriemia en el paciente con NAC en el SUH.....	16
1.5.4.2.- Situación clínica y respuesta inflamatoria sistémica del paciente con NAC.....	16
1.5.4.3.- Utilidad de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRII).....	17
1.5.4.3.1.- Introducción.....	17
1.5.4.3.2.- Definición y objetivos de los BMRII.....	18
1.5.4.3.3.- Consideraciones y cinética de los BMRII.....	19
1.5.4.3.4.- Clasificación de los BMRII.....	21
1.5.4.3.4.1.- Procalcitonina.....	21
1.5.4.3.4.2.- Proteína C reactiva.....	22
1.5.4.3.4.3.- Procalcitonina frente a Proteína C reactiva.....	22
1.5.4.3.4.4.- Pro-adrenomedulina.....	23
1.5.4.3.4.5.- Interleucinas.....	24
1.5.4.3.4.6.- sTREM1 (receptor soluble expresado en superficie de las células mieloides).....	24
1.5.4.3.4.7.- Neopterina.....	25
1.5.4.3.5.- Lactato.....	25
1.5.4.3.6.- Utilidades particulares de los biomarcadores en la NAC.....	26
1.5.4.3.6.1.- Orientación etiológica.....	26
1.5.4.3.6.2.- Valoración pronóstica.....	26
1.5.4.3.6.3.- Predicción de bacteriemia.....	27
1.5.4.3.6.4.- Como guía de administración antimicrobiana.....	27
<b>1.6.- Administración precoz y adecuada de la pauta antimicrobiana en la NAC.....</b>	<b>29</b>
1.6.1.- Importancia de la administración precoz del antibiótico.....	29
1.6.1.1.- En el paciente con NAC grave.....	29
1.6.1.2.- En el paciente con NAC no grave.....	30
1.6.2.- Importancia de la administración del antibiótico adecuado.....	33

<b>1.7.- Uso de las GPC en la NAC.....</b>	<b>34</b>
1.7.1.- Objetivos y utilidad de las GPC.....	34
1.7.2.- Seguimiento e implantación de las GPC.....	34
1.7.3.- GPC recientes para la NAC.....	35
1.7.4.- Valoración de los resultados de la puesta en marcha de una GPC.....	35
1.7.4.1.- Beneficios obtenidos.....	35
1.7.4.2.- Duración del efecto y necesidad de actualización de la GPC.....	36
<b>1.8.- Antecedentes: estudio piloto previo al proyecto de tesis.....</b>	<b>36</b>
<b>2.- JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>39</b>
<b>3.- HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>43</b>
<b>4.- OBJETIVOS.....</b>	<b>47</b>
<b>5.- MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS.....</b>	<b>51</b>
5.1.- Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Parejo R, Laín-Terés N, Cuenca-Boy R, Lozano-Ancín A. Mejora del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. Arch Bronconeumol. 2013;49:230-40.....	55
5.2.- Julián-Jiménez A, Parejo R, Cuenca-Boy R, Palomo MJ, Laín-Terés N, Lozano-Ancín A. Intervenciones para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad desde el servicio de urgencias. Emergencias. 2013;25:379-92.....	91
5.3.- Julián-Jiménez A, Timón J, Laserna EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo MJ, Cabezas-Martínez A, et al. Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.015">http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.015</a> .....	125
5.4.- Julián-Jiménez A, Timón-Zapata J, Laserna-Mendieta EJ, Parejo R, Flores-Chacartegui M, Gallardo P. Capacidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc). 2013. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.046">http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.046</a> .....	159
<b>6.- DISCUSIÓN.....</b>	<b>183</b>
<b>7.- CONCLUSIONES.....</b>	<b>203</b>
<b>8.- BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>207</b>
<b>9.- ANEXOS.....</b>	<b>221</b>
9.1.- Anexo I: GPC “Manejo de la NAC en los servicios de urgencias SEMES-SEPAR 2008” .....	223
9.2.- Anexo II: GPC “Manejo de la NAC en los servicios de urgencias INFURG-SEMES 2011” .....	227



# **1.- INTRODUCCIÓN**



# 1.- INTRODUCCIÓN

## 1.1- CONCEPTOS

1.1.1.- Cuando se habla de **neumonía**, de forma genérica, se hace alusión a un proceso inflamatorio agudo del parénquima pulmonar provocado por agentes infecciosos, aunque también puede ser originado por agentes físicos o químicos, bien inhalados o por aspiración del contenido gástrico, cuando el nivel de consciencia es bajo o existe algún trastorno de la deglución<sup>1</sup>.

1.1.2.- Se define a la **neumonía adquirida en la comunidad (NAC)** como aquella lesión inflamatoria del parénquima pulmonar que aparece como respuesta a la llegada de microorganismos a la vía aérea distal que se produce en aquellas personas inmunocompetentes y que no han estado ingresadas en ninguna institución. En la práctica clínica se asume cuando existe “una presentación clínica infecciosa aguda compatible y su demostración radiológica”<sup>1-3</sup>.

Para poder hablar de NAC es necesaria la existencia de una radiografía de tórax que la confirme y, además, nos muestre su localización, extensión, posibles complicaciones e idealmente su resolución posterior<sup>1,3</sup>. Las pruebas de laboratorio, los signos clínicos y los hallazgos exploratorios: temperatura >38°C, taquicardia (>100 lpm), taquipnea (> 20 rpm), crepitantes, hipofonesis, sibilancias, matidez a la percusión, etc., muestran una S del 95% pero una insuficiente E del 56% para la detección de NAC con confirmación radiológica posterior<sup>4,5</sup>.

1.1.3.- Aunque no existe una definición consensuada, se asume el término **neumonía adquirida en la comunidad grave (NACG)** ante la existencia, en un paciente con NAC, de inestabilidad hemodinámica y/o respiratoria, y en los casos predispuestos a tener una peor evolución y/o complicaciones, y por lo tanto requieren una estrecha vigilancia y cuidados sanitarios continuos o un mayor requerimiento de intervenciones sobre el paciente (que solo se ofrecen en una unidad de cuidados intensivos en la que se indica su ingreso) y además presentan una mayor probabilidad de fallecer<sup>6,7</sup>.



## **1.2- IMPACTO, IMPORTANCIA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA NAC EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS**

### ***1.2.1.- Impacto de la NAC***

Los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) atienden a un gran número de pacientes con procesos infecciosos (14-15% de todas las urgencias), y las infecciones respiratorias de vías bajas (IRVB) representan un tercio de todos ellos<sup>8,9</sup>. Por su impacto de salud pública, tasa de ingresos (20-65%) y morbilidad y mortalidad (10-14%), destaca la neumonía adquirida en la comunidad (NAC)<sup>1,3</sup>. Dentro del conjunto de las IRVB la NAC representa el 29,4% de ellas, lo que se traduce en que los casos de NAC representan el 1,35% de todos los pacientes atendidos en los SUH<sup>9</sup>.

Se estima que al menos el 75% de todas las NAC confirmadas radiológicamente son atendidas en algún momento de su evolución en los SU, lo que nos señala el papel transcendental del médico de urgencias en la atención inicial de estos procesos, que influirá en su evolución y morbimortalidad<sup>1,2</sup>.

### ***1.2.2.- Incidencia y prevalencia de la NAC***

En España, y al no ser enfermedad de declaración obligatoria, la incidencia exacta de la NAC no es bien conocida, se estima en torno a 1,6-2 casos/1.000 hab/año, aumentando en épocas de epidemia vírica y de invierno y es superior en pacientes mayores de 65 años, enfermos crónicos o con enfermedades debilitantes, EPOC, fumadores y con hábito enólico<sup>1,10</sup>. Debido a esto, según las características de la población atendida en cada SUH, la época del año (variabilidad estacional) y la localización geográfica, pueden existir diferencias significativas en su incidencia que presumiblemente debe estar en torno a 3-8 casos/1.000 hab/año<sup>3</sup>.

La prevalencia de la NAC (al igual que la de IRVB y del resto de infecciones vistas en los SUH) ha aumentado significativamente en la última década. Al comparar con los datos de los estudios epidemiológicos previos<sup>1,8</sup> se confirma un aumento proporcional de las infecciones respecto a todos los pacientes atendidos en el SUH [14,3% vs 10,3%,  $p < 0,001$ ], de las IRVB en el SUH [4,6% vs 3,2%,  $p < 0,001$ ] y de la prevalencia de la NAC entre el total de pacientes atendidos en el SU [1,35% vs 0,85%,  $p < 0,001$ ]<sup>9</sup>.

### ***1.2.3.- Gravedad clínica y respuesta inflamatoria sistémica en la NAC***

La NAC es la causa más frecuente de sepsis, sepsis grave (SG) y shock séptico (SS) en los pacientes atendidos en los SUH<sup>1</sup>. Recientemente se ha publicado que el 11% de las NAC

cumplen los criterios de sepsis, el 4,6% de SG y el 1,4% de SS<sup>9</sup> (según los criterios de la conferencia internacional de expertos de sepsis del año 2001)<sup>11</sup>. Aunque estas cifras seguramente están infraestimadas, ya que es conocido que sólo del 41% de los pacientes que realmente se presentan con sepsis, el 57% de las SG y el 80% de los SS son reconocidos como tales en el SUH<sup>12</sup>.

Por otro lado, la NAC representa la segunda causa de bacteriemia diagnosticada en los SUH siendo *Streptococcus pneumoniae* el patógeno implicado en más del 80% de los casos<sup>13</sup>.

#### **1.2.4.- Mortalidad**

La NAC representa la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en los países occidentales, ocupando el sexto lugar de las causas de muerte en general. La mortalidad global es del 10-14%, según la edad y los factores de riesgo asociados. Ésta es menor del 1-2% en pacientes jóvenes sin comorbilidad, del 14% en hospitalizados y alrededor del 25-50% en los que ingresan en la UCI<sup>3</sup>. Aunque se ha comprobado su descenso en los últimos años en los pacientes hospitalizados, conseguir disminuir la mortalidad sigue siendo un objetivo clave para todos los clínicos, lo que se está logrando gracias a la actuación precoz y adecuada, sobre todo en los casos más graves (SG-SS)<sup>14</sup> y a la puesta en marcha de las GPC<sup>15</sup>.

El factor edad es el más determinante, como ocurre con la incidencia de la NAC, ya que por encima de los 65 años la mortalidad se triplica y en los pacientes con más de 80 años es 5 veces mayor<sup>16</sup>. Otro aspecto a resaltar es que a medio (12 meses) y largo plazo (5 años) la mortalidad acumulada supone el 21% y 36% en todos los pacientes que sufren una NAC<sup>17</sup>.

#### **1.2.5.- Destino de los pacientes**

De todos los pacientes diagnosticados de NAC entre el 22-60% pueden llegar a precisar ingreso hospitalario y de ellos entre el 1,2-10% en la UCI<sup>3,18</sup>. La tasa de ingreso se triplica en mayores de 70 años<sup>16</sup>. En un reciente estudio multicéntrico español sobre la epidemiología de las infecciones en los SUH sobre 1.083 casos de NAC se comprobó que el 27,1% son dados de alta directamente, el 9,8% permanecen en observación (y en su mayoría, son dados de alta), el 3,5% ingresan en una unidad de corta estancia (UCE), el 54,8% ingresan en planta, el 2,4% en la UCI y el 2,4% restante fallece en el propio SUH<sup>9</sup>.

### **1.2.6.- Características de los pacientes con NAC en el SUH**

Para programar y adecuar la atención de los pacientes con NAC es muy importante conocer las características de los mismos.

La edad media de los casos de NAC ( $65,4 \pm 20,8$  años) es superior a la del resto de infecciones vistas en el SUH. Algo más del 50% de NAC se registraron en los pacientes con  $\geq 70$  años, porcentaje que se ha incrementado significativamente (41% al 51%,  $p < 0,001$ ), en relación con el incremento de la expectativa de vida junto con la mayor coexistencia de comorbilidades en los pacientes con NAC respecto a los estudios previos<sup>8,9</sup>. Un total de 69,8 % de los pacientes tienen alguna enfermedad de base o comorbilidad: Diabetes (19,9%), cardiopatías (26,1%), EPOC (20,1%), hepatopatía (4,2%), insuficiencia renal (7,7%), infección por VIH (2,2%), neoplasia sólida (11,7%) y neoplasia hematológica (3,4%), entre otras<sup>9</sup>. El 17,8% de los pacientes con NAC tienen alguno de los considerados factores de riesgo para desarrollar infección y/o selección de microorganismos resistentes: toma de AB en el mes previo (12,7%), institucionalización (10,2%), tratamiento inmunodepresor (8,9%), ingreso en los tres meses previos (7%) y ser portador de catéter (0,9%)<sup>9</sup>.

### **1.3.- VARIABILIDAD DE LA ATENCIÓN Y DEL SEGUIMIENTO DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC) EN LA NAC**

1.3.1.- Existe una gran **variabilidad** en el abordaje y realización de todos los aspectos diagnóstico-terapéuticos de los pacientes con NAC, entre los distintos centros hospitalarios y entre los clínicos de un mismo centro<sup>19-21</sup>. Esto no se justifica por posibles características epidemiológicas propias de los mismos ni las de los pacientes. Este hecho constituye una de las razones que explican la existencia de tasas de ingreso muy diferentes, que oscilan del 22 al 61% según los centros (del 2-10% en la UCI), los distintos especialistas responsables de la asistencia y la época del año<sup>21</sup>. También la solicitud de estudios complementarios, la elección de la pauta antimicrobiana, la intensidad de cuidados o el empleo de recursos son muy diferentes entre distintos centros, lo que viene determinado muchas veces por las características, los recursos, la ubicación y la experiencia de los médicos que trabajan en los SUH<sup>7</sup>. Pero esta variabilidad implica que el pronóstico y la evolución de los enfermos con NAC también serán diferentes<sup>22</sup>.

1.3.2.- El *seguimiento y adherencia a las GPC* en el caso de la NAC en general, y en los SUH en particular, es escaso<sup>23</sup>. Distintos autores han publicado que sólo alrededor del

35% de los médicos de pacientes hospitalizados con NAC emplean de forma sistemática una GPC de referencia<sup>24</sup>, siendo menor entre los MU (25-30%)<sup>25</sup>. En nuestro centro, antes de realizar la primera intervención consistente en implantar una GPC consensuada y difundida de forma “universal”, pudimos comprobar que el seguimiento era solo del 25% y, desgraciadamente, cuando se preguntó cuáles eran las causas para no adherirse a las mismas, en la mayoría de las ocasiones, no se obtuvo respuesta.

#### **1.4.- PUNTOS CLAVE EN LAS POSIBILIDADES DE MEJORA EN EL PACIENTE CON NAC EN EL SUH**

La búsqueda permanente de una mejor atención del paciente con NAC es una obligación de todo médico, servicio, centro y sistema de urgencias, ya que acertar en las decisiones iniciales más importantes tiene implicaciones para la seguridad y calidad ofrecida al paciente y de coste-eficacia para el sistema<sup>23</sup>.

En este sentido se pueden destacar como aspectos clave:

- La hospitalización inadecuada aumenta la probabilidad de iatrogenia, la posibilidad de episodios adversos y el riesgo de infección por bacterias más virulentas y/o resistentes<sup>23,26</sup>. Por otro lado, el alta improcedente se asocia a mayor tasa de reconsultas e ingresos, mayor número y gravedad de complicaciones y mortalidad<sup>21,23</sup>.

- La mala elección del tratamiento antimicrobiano (tratamientos inadecuados) y su demora en la administración (retrasados), sobre todo en los pacientes más graves (SG y SS), se relaciona con la aparición de más complicaciones, superior estancia hospitalaria y mayor mortalidad<sup>27-29</sup>.

Entre las decisiones más importantes que debe tomar el MU se encuentran determinar la necesidad de ingreso del paciente con NAC (el cuándo), su ubicación adecuada (el dónde) y los cuidados que precisan los pacientes (el cómo) va a condicionar tanto el pronóstico del paciente (morbimortalidad) como la solicitud de pruebas de laboratorio y de estudios microbiológicos, la elección de la pauta antimicrobiana inicial, la intensidad de la observación clínica y el uso de recursos sociosanitarios<sup>21,23</sup>.

De todo ello dependerán los costes finales, que se incrementan de 8 a 25 veces en el paciente ingresado respecto al tratado en el domicilio<sup>30</sup>.

Junto a la decisión de destino del paciente, la administración precoz de la pauta antimicrobiana adecuada y de las medidas de soporte hemodinámico y respiratorio que

son necesarias en función de la gravedad estimada constituyen los factores más determinantes en la evolución y la mortalidad de los pacientes con NAC<sup>27,31</sup>.

## **1.5.- LA DECISIÓN DE INGRESO O ALTA DEL PACIENTE CON NAC**

### ***1.5.1.- Introducción***

El evitar tanto los ingresos innecesarios como las altas improcedentes constituye hoy en día un objetivo irrenunciable para los MU<sup>21,23</sup>. Se sabe que se ingresa al 38-62% de los pacientes con NAC de “bajo riesgo” (40% en base al juicio clínico) y que, por el contrario, se remite a su lugar de residencia al 3-13% de los de “alto riesgo”<sup>32-34</sup>. Resulta difícil encontrar explicaciones únicas y sencillas para estos hechos, ya que la asistencia de cada paciente con NAC debe ser individualizada, utilizando como herramienta complementaria las EPG.

En los últimos años y con el objetivo de ayudar a la hora de la toma de esta decisión, se han publicado numerosos trabajos que tienen en cuenta las nuevas tendencias con relación a la valoración pronóstica en la NAC (modificación o adaptación de las escalas clásicas, nuevas escalas, criterios adicionales, predicción de bacteriemia, situación clínica, utilidad de los biomarcadores (BM), juicio clínico de un profesional experto, etc.)<sup>1-3</sup> y las alternativas actuales a la hospitalización convencional tales como las altas precoces desde la observación del SU en 24-48 horas<sup>35</sup>, el ingreso en la UCE<sup>36,37</sup>, la atención en el hospital de día<sup>35</sup> y la hospitalización domiciliaria<sup>38</sup> entre otras.

### ***1.5.2.- Escalas pronósticas de gravedad***

La decisión de hospitalizar o no a un paciente continúa siendo una decisión clínica que compete al MU, la cual depende en gran medida de la experiencia del médico responsable. La valoración de la gravedad resulta fundamental para estimar la intensidad de tratamiento que necesita el paciente con NAC. Así, la mayoría de las escalas pronósticas de gravedad (EPG) o índices de gravedad de la neumonía (IGN) surgieron con la idea de convertirse en reglas clínicas que permitiesen estratificar a los pacientes en grupos de riesgo en relación con la mortalidad observada a los 30 días<sup>39,40</sup>. Se han diseñado en función de la presencia de distintos factores pronósticos dependientes del paciente (edad, enfermedades asociadas, aspectos epidemiológicos, etc.) o dependientes del proceso (hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos)<sup>23</sup>.

Aunque existen múltiples EPG, las más utilizadas en los SUH son el PSI (*Pneumonia Severity Index*)<sup>39</sup> y el CURB-65<sup>40</sup> y más habituales en Atención Primaria son las variantes de esta última, (CURB y CRB-65)<sup>41,42</sup>.

PSI y CURB-65 tienen una capacidad similar para reconocer a los pacientes con riesgo de fallecer a los 30 días, de modo que se encuentra una gran equivalencia entre las predicciones conseguidas por el PSI y el CURB-65 con áreas bajo la curva de sensibilidad de las escalas de 0,88 (intervalo de confianza al 95% [IC95%] 0,86-0,91) y 0,87 (IC95% 0,84-0,89)<sup>43</sup>, respectivamente. Recientemente un metaanálisis que incluye 40 estudios ha confirmado estos datos<sup>44</sup>.

**1.5.2.1.- *Pneumonia Severity Index (PSI)*** o “índice de gravedad de la neumonía”(IGN) surgió de 2 cohortes retrospectivas y cuenta con una validación prospectiva que avala su utilización<sup>30,39,45</sup>. Para calcular el PSI se utilizan 20 variables, entre las que se incluyen edad, sexo, diversas comorbilidades, signos vitales, alteraciones analíticas y hallazgos radiológicos. A cada una de estas variables se le asigna una determinada puntuación y, de acuerdo con la suma de las mismas, se puede clasificar a los pacientes en 5 categorías o grupos (I-V) en función de la mortalidad a los 30 días (figura 1).

La mortalidad a los 30 días en el grupo de validación en las categorías I a V fue del 0,1, 0,6, 0,9, 9,3 y del 27%, respectivamente, sin diferencias significativas respecto a las 2 cohortes previas<sup>45</sup>. Así, en las clases I-III se agrupan los pacientes con NAC leve y un riesgo bajo de mortalidad (< 3%), en la clase IV se incluyen pacientes con riesgo intermedio de morir (8-10%), mientras que la clase V la conforman pacientes con elevado riesgo de morir (27- 31%). De acuerdo con esta clasificación, clásicamente se aconseja tratamiento ambulatorio en las clases I y II, ingreso en una unidad de observación o en la UCE en la clase III, e ingreso hospitalario en clases IV y V.

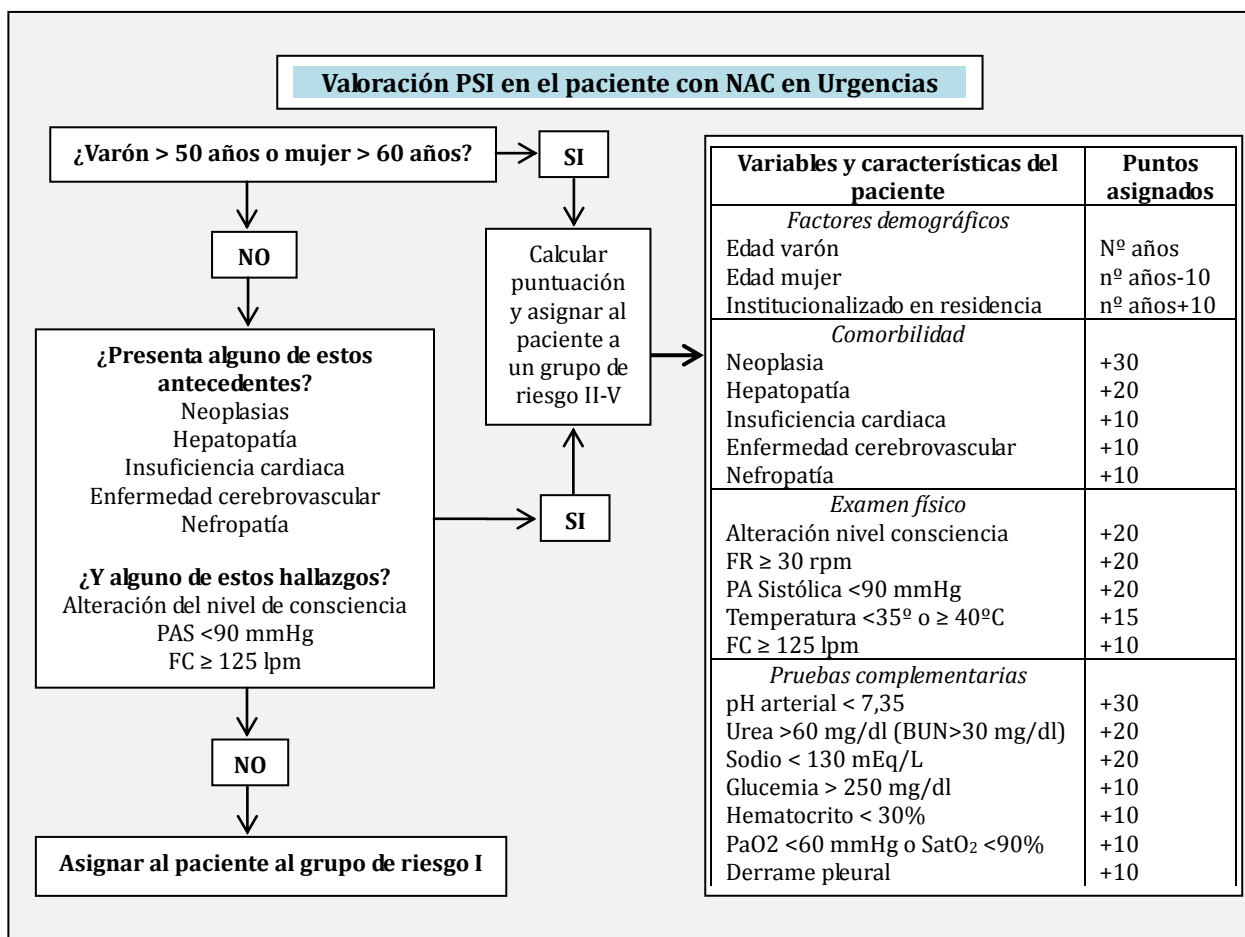
El PSI identifica bien el bajo riesgo de mortalidad en las clases I-III y nos ayuda a decidir «el alta», pero puede infraestimar la gravedad, sobre todo en jóvenes con hipoxia, y no valora criterios y circunstancias adicionales que deben ser tenidos en cuenta. De ahí que surgiera el término de «escala de Fine o PSI modificado (PSIm)», como una actualización del clásico PSI, según la cual se recomendaría el ingreso de los pacientes de bajo riesgo (I-III) que presentasen insuficiencia respiratoria ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  o saturación de  $\text{O}_2 < 90\%$ )<sup>1,7</sup>.

El 16-27% de los pacientes ingresados en UCI por NAC son clasificados inicialmente con un PSI I-III y con frecuencia debido a la presencia de insuficiencia respiratoria ( $\text{PaO}_2 <$

60 mmHg y/o SatO<sub>2</sub> < 90%)<sup>33</sup>. Por ello parece recomendable utilizar el PSIm en los SUH para mejorar la adecuación de los ingresos como en mayor o menor medida recogen o insinúan recientes GPC y distintos autores<sup>1,7,23</sup>.

**Figura 1**

**Valoración del *Pneumonia Severity Index* en el servicio de urgencias**



Grupos de riesgo de PSI, mortalidad a los 30 días y recomendación de lugar de tratamiento			
Grupo de riesgo	Puntos	Mortalidad (%)	Recomendación lugar de tratamiento
I (Bajo) *	<51	0,1	Domicilio
II (Bajo) *	≤ 70	0,6	Domicilio
III (Bajo) *	71 - 90	2,8	Valorar OU-UCE
IV (Alto)	91 - 130	8,2	Hospitalario en planta (descartar necesidad de UCI)
V (Alto)	> 130	29,2	Hospitalario en planta (descartar necesidad de UCI)

PSI: Pneumonia Severity Index; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PAS: presión arterial sistólica; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno; SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; OU: observación de urgencias; UCE: unidad de corta estancia.

\*Si PaO<sub>2</sub> <60 mmHg (criterios de PSI modificado) o criterios de sepsis o hipotensión aislada: al menos observación en urgencias o en UCE y reevaluación a las 12-24 horas.

**1.5.2.2.- El índice CURB-65<sup>40</sup>**, acrónimo de confusión, urea > 44 mg/dl, frecuencia respiratoria > 30 rpm, presión arterial sistólica < 90 mmHg o presión arterial diastólica < 60 mmHg y edad > 65 años, fue desarrollado a partir de los criterios establecidos en un estudio inicial de la BTS (*British Thoracic Society*) en el año 1987 (CURB)<sup>41</sup>, y modificado



posteriormente con el agregado de la edad (figura 2). Se ha establecido un punto para cada una de estas variables consideradas y el cálculo de la puntuación se realiza sumando cada variable presente, de forma que se consideran 6 grupos o clases de riesgo. Esta escala permite clasificar a los pacientes en 3 niveles de riesgo o gravedad: a) bajo: entre 0 y 1 punto, cuya mortalidad es inferior al 2%; b) intermedio: con una puntuación de 2 y una mortalidad inferior al 10%, y c) alto: con una puntuación entre 3 y 5 puntos y una mortalidad del 22%. De acuerdo con esta escala, se recomienda el ingreso hospitalario cuando la puntuación es superior a 1 punto, especialmente si existen otros factores de gravedad asociados como la hipoxemia o la presencia de infiltrados multilobares en la radiografía de tórax<sup>1,3</sup>.

**Figura 2**

**Valoración del CURB-65 en el servicio de urgencias**

Valoración CURB-65 en el paciente con NAC en Urgencias				
Escala CURB-65				
<b>C</b>	Confusión. Desorientación en tiempo, espacio y persona*			
<b>U</b>	Urea plasmática > 44 mg/dl (BUN > 19,4 mg/dl o > 7 mmol/l)			
<b>R</b>	Frecuencia Respiratoria ≥ 30 rpm			
<b>B</b>	PA Sistólica < 90 mmHg o PA diastólica ≤ 60 mmHg			
<b>65</b>	Edad ≥ 65 años			
<p>*En el Cuestionario, preguntar por: 1. Edad, 2. Tiempo (hora aproximada), 3. Dirección (repetir al final del test), 4. Año, 5. Nombre del centro donde se atiende al paciente, 6. Reconocer a dos personas (médico, enfermera), 7. Día del cumpleaños, 8. Año de inicio de la guerra civil, 9. Nombre del Rey o Presidente del gobierno, 10. Contar desde 20 a 1. (Por cada respuesta correcta se le da un punto. Si menos de 6 puntos se determina que padece "confusión").</p>				
Grupos de riesgo, mortalidad a los 30 días y recomendación de lugar de tratamiento				
Grupo de riesgo y puntuación	Mortalidad (%)	Recomendación lugar de tratamiento		
0 (Bajo)	0,7	Domiciliario*		
1 (Bajo)	2,1	Domiciliario*		
2 (Alto)	9,2	Hospitalario (OU-UCE-planta)		
3 (Alto)	14,5%	Hospitalario en planta (algunos casos valorar UCI)		
4-5 (Muy alto)	>40%	Hospitalario en planta (valorar UCI)		
<p>NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PA: presión arterial; OU: observación de urgencias; UCE: unidad de corta estancia.</p> <p>*CURB65 con insuficiencia respiratoria o criterios de sepsis o hipotensión aislada: al menos observación en urgencias o en UCE y reevaluación a las 12-24 horas.</p>				

**1.5.2.3.-** Dado que el CURB-65 y particularmente el CRB-65 (sin la uremia) son más sencillos de aplicar que el PSI, algunos autores abogan por su uso en atención primaria<sup>3</sup>. Sin embargo, en los SU actuales no se debería tener ningún problema para aplicar el PSIm<sup>1,23</sup>. En realidad ambas EPG no se contraponen, por lo que pueden ser utilizadas como sistemas de valoración complementarios, ya que el CURB-65 está desarrollado más



para identificar pacientes de alto riesgo (y así decidir el ingreso), mientras que el PSI está más enfocado a identificar pacientes de bajo riesgo (y así decidir el alta). Pero, el PSI puede infravalorar la magnitud de la afectación aguda, especialmente en pacientes jóvenes, los cuales carecen de enfermedades concomitantes, pues esta escala hace recaer mucho peso sobre la edad y las comorbilidades. Aunque no considera entre ellas ni la EPOC ni la diabetes, lo que constituye otra limitación. Por su parte, el CURB-65 tiene como inconveniente no haber sido validado en mayores de 65 años y no considerar un dato tan importante como es la hipoxemia como un factor de riesgo<sup>3</sup>.

La decisión de hospitalizar a un paciente depende de muchas variables que incluyen no solo la gravedad de la enfermedad aguda, sino también la presencia de enfermedades asociadas, así como otras causas o circunstancias no relacionadas directamente con la enfermedad que constituyen los llamados “criterios adicionales”<sup>23</sup>.

**1.5.2.4.- Otras EPG.** En los últimos años han surgido distintas EPG, entre ellas destaca la conocida como *SCAP (Severity Community Acquired Pneumonia)* o «PS-CURXO80» que incluye 2 variables mayores y 6 menores (figura 3)<sup>45</sup> y que además de ser capaz de pronosticar la mortalidad con fiabilidad como el PSI y el CURB-65<sup>44,46</sup>, ya ha sido validada y es capaz de predecir la necesidad de ventilación mecánica (VM) y la evolución del cuadro clínico a SS, de manera que define una NAC como grave (NACG) si presenta al menos un criterio mayor o 2 menores. Por su utilidad, hoy en día se sitúa como una posible y valiosa alternativa al PSIm en el SU, más aún teniendo en cuenta su capacidad de detectar NACG, mala evolución clínica y posible ingreso en UCI<sup>45</sup>.

**Figura 3**

**Valoración de SCAP en el servicio de urgencias**

SCAP o PS-CURXO 80	
Criterios mayores	Criterios menores
<b>P:</b> pH < 7,30 (13 puntos)	<b>C:</b> Confusión (5 puntos)
<b>S:</b> Presión arterial Sistólica < 90 mmHg (11 puntos)	<b>U:</b> BUN > 30 mg/dl (5 puntos)
	<b>R:</b> Respiraciones por minuto > 30 (9 puntos)
	<b>X:</b> multilobar/bilateral en la radiografía de tórax (5 puntos)
	<b>O:</b> PaO <sub>2</sub> < 54 o PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250 mmHg (6 puntos)
	<b>80:</b> edad ≥ 80 (5 puntos)
Define NAC grave si presenta al menos un criterio mayor o dos menores <b>Grupos (0-1) de bajo riesgo:</b> con menos de 10 puntos <b>Grupo (2) de riesgo intermedio:</b> con 10-19 puntos <b>Grupos (3-4) de alto riesgo:</b> con más de 20 puntos Predice el riesgo de mala evolución (desarrollo de SG-SS, necesidad de VM o fallo de tratamiento) y necesidad de UCI	

### **1.5.3.- Decisión de ingreso en UCI**

Una vez que se ha decidido hospitalizar a un paciente con NAC, también es de vital importancia identificar precozmente a los pacientes más graves y a aquellos que pueden empeorar rápidamente a fin de decidir si deben ser tratados en una UCI. Se estima que cerca del 45% de los pacientes que finalmente ingresan en una UCI, inicialmente lo hacen en hospitalización convencional<sup>47</sup>.

Como ya se ha dicho se denomina NACG a los casos con mayor probabilidad de tener una peor evolución y/o desarrollar complicaciones, con inestabilidad hemodinámica o respiratoria, que requieren una estrecha vigilancia y presentan una mayor probabilidad de fallecer, por lo que deben ingresar en la UCI<sup>6</sup>.

Si tanto el PSI como el CURB-65 son útiles para valorar el riesgo de muerte en pacientes hospitalizados y a los 30 días, ninguno de ellos fue diseñado para evaluar la necesidad de ingreso en la UCI. Hasta el 30% de los pacientes ingresados en medicina intensiva pertenecen a las categorías de bajo riesgo, lo que demuestra que el PSI y el CURB-65 tienen una baja sensibilidad y especificidad para predecir el ingreso en las UCI<sup>3,7</sup>.

En cambio, los criterios de gravedad ATS/IDSA (*American Thoracic -Society-Infectious Diseases Society of America*) de 2007<sup>7</sup>, del SCAP<sup>45</sup> y de la escala SMART-COP<sup>48</sup> sí son apropiados para identificar a los candidatos a precisar soporte inotrópico y/o ventilatorio y/o ingreso en la UCI.

La mayoría de las GPC nacionales e internacionales<sup>1,3,7</sup> recomiendan los criterios ATS/IDSA de 2007 de ingreso en UCI en la NACG (tabla 1), que aconsejan ingreso en UCI si se cumple un criterio mayor o 3 menores. Además, la propia ATS/IDSA nos recuerda que hay otros criterios a considerar individualmente como «menores» como son la hipoglucemia (en pacientes no diabéticos), síndrome de abstinencia alcohólico agudo, hiponatremia, acidosis metabólica o elevación del lactato, cirrosis y asplenia<sup>7</sup>.

El motivo de ingreso en la UCI radica en un 60% de los pacientes por la presencia de insuficiencia respiratoria aguda y en un 28% por existencia de inestabilidad hemodinámica. Los criterios ATS/IDSA-2007 identifican casi al 90% de los pacientes que finalmente ingresan en UCI<sup>49</sup>.

Posteriormente se ha publicado una escala de gravedad enfocada a la predicción de la necesidad de soporte ventilatorio o vasopresor intensivo. Esta escala, denominada SMART-COP (tabla 2) consta de 8 variables clínicas y analíticas con diferentes puntos de corte en función de la edad<sup>48</sup>.

**Tabla 1. Criterios de ingreso en la UCI de las NAC de la ATS/IDSA de 2007\***

Criterios mayores	Criterios menores
<i>Necesidad de ventilación mecánica</i>	▪ PAS < 90 mmHg que requiere fluidoterapia agresiva
	▪ Afectación multilobar ( $\geq 2$ lóbulos) o bilateral
	▪ Frecuencia respiratoria $\geq 30$ rpm <sup>a</sup>
	▪ Confusión/desorientación
	▪ Urea $\geq 45$ mg/dl (BUN $\geq 20$ mg/dL)
<i>Shock séptico con vasopresores</i>	▪ PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> $\leq 250$ <sup>a</sup>
	▪ Leucopenia (recuento leucocitario < 4.000/mm <sup>3</sup> ) <sup>b</sup>
	▪ Trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup> )
	▪ Hipotermia (temperatura central < 36 <sup>o</sup> C)

ATS/IDSA: American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America;

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad; UCI: Unidad de cuidados intensivos; PAS: presión arterial sistólica;

Rpm: Respiraciones por minuto

\*Se debe cumplir un criterio mayor o tres menores para indicar su ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

<sup>a</sup> La necesidad de ventilación no invasiva puede sustituir a la frecuencia respiratoria  $\geq 30$  rpm o el índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250

<sup>b</sup> Como resultado únicamente de la infección.

**Tabla 2. SMART-COP-Valoración de necesidad de ventilación mecánica o tratamiento inotrópico**

Variable	Puntos
<b>S</b> Presión arterial Sistólica <90 mmHg	2
<b>M</b> Afectación multilobar en la radiografía	1
<b>A</b> Albúmina < 3.5g/dl	1
<b>R</b> FR ajustada por la edad: - si < 50 años se considera una FR $\geq 25$ rpm - si > 50 años se considera una FR $\geq 30$ rpm	1
<b>T</b> Taquicardia $\geq 125$ lpm	1
<b>C</b> Confusión	1
<b>O</b> Oxigenación ajustada por la edad: - si < 50 años una Sat O <sub>2</sub> $\leq 93\%$ , PaO <sub>2</sub> <70 mmHg, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <333 - si > 50 años una Sat O <sub>2</sub> $\leq 90\%$ , PaO <sub>2</sub> <60 mmHg, PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <250	2
<b>P</b> pH <7.35	2

FR: frecuencia respiratoria; Rpm: respiraciones por minuto; Lpm: latidos por minuto; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: cociente respiratorio (presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno);

De 0-2 puntos: **riesgo bajo** de necesidad de soporte ventilatorio o vasopresor intensivo

De 3-4 puntos: **riesgo moderado** (1 de 8) de necesidad de soporte ventilatorio o vasopresor intensivo

De 5-6 puntos: **riesgo alto** (1 de 3) de necesidad de soporte ventilatorio o vasopresor intensivo

Si  $\geq 7$  puntos: **riesgo muy alto** (2 de 3) de necesidad de soporte ventilatorio o vasopresor intensivo

Las escalas SCAP y SMART-COP predicen acertadamente el ingreso en UCI y/o el desarrollo de eventos adversos graves (necesidad de ventilación mecánica, shock y/o fallecimiento). La escala SMART-COP, aunque parece ser superior a los grupos de riesgo PSI IV-V y CURB-65 3-5, especialmente en pacientes jóvenes, a diferencia de la escala SCAP, aún no ha sido validada en diferentes cohortes y en distintos ámbitos geográficos.

Otras escalas, como “APACHE” y “PIRO-NAC”<sup>50</sup>, han intentado mejorar el poder predictivo de la ATS/IDSA 2007 de necesidad de ingreso en UCI, pero ésta sigue siendo la recomendada por su sensibilidad (71%) y especificidad (88%) de sus criterios menores (ya que los mayores son obvios)<sup>3</sup>. Pero éstas muestran su utilidad únicamente en enfermos ingresados en UCI, identificando a los pacientes candidatos a un tratamiento coadyuvante inmunomodulador para el SS y la respuesta inflamatoria sistémica<sup>50</sup>.

En la actualidad las GPC más recientes recomiendan, para el ingreso precoz y dirigido en la UCI de los casos con NACG, la utilización de los criterios ATS/IDSA de 2007, con los que se pueden combinar los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRII) como una estimable ayuda en casos y situaciones seleccionadas<sup>3,51</sup>.

#### ***1.5.4.- Criterios adicionales a tener en cuenta***

A la hora de valorar la gravedad del paciente con NAC también deben tenerse en cuenta otras circunstancias adicionales y situaciones como son la existencia de derrame pleural, cavitación radiológica, afectación multilobar, inestabilidad hemodinámica, sepsis, hiperlactacidemia, etc., que por sí solas pueden indicar el ingreso del paciente. Hay que considerar además el estado funcional, los aspectos epidemiológicos, personales y condicionamientos sociales de cada paciente que pueden impedir un posible tratamiento domiciliario (por intolerancia oral, hipoxemia, ausencia de soporte familiar, comorbilidades, hábitos tóxicos, alteraciones psiquiátricas, etc.)<sup>1-3</sup>. Todo ello, teniendo en cuenta los recursos asistenciales disponibles en cada centro.

El juicio clínico considerado de forma aislada resulta impreciso e insuficiente. Las EPG no son perfectas y tienen grandes limitaciones por lo que sólo son herramientas de ayuda junto con las GPC. Las EPG ofrecen una valoración puntual y estática de la gravedad del paciente con NAC, pero existen otros criterios adicionales independientes y dinámicos, que dependen de la propia infección y de la respuesta inflamatoria sistémica, que influyen y determinan el pronóstico en las primeras horas de estancia del paciente en el SUH<sup>1,3</sup>. Entre éstos se encuentran la estimación de la probabilidad de bacteriemia<sup>52</sup>, la situación clínica del paciente (existencia de sepsis, SG o SS como estadios de un proceso dinámico)<sup>28</sup> y la consideración de diversos BMRII<sup>51,53-57</sup> y los niveles de lactacidemia<sup>58</sup>, de utilidad en la toma de decisión de ingreso y/o ubicación más adecuada. Muchos de estos criterios adicionales se utilizan habitualmente en la práctica clínica y algunos de ellos empiezan a estar incluidos en las recientes GPC sobre NAC<sup>1-3</sup>.

#### **1.5.4.1.- Predicción de bacteriemia en el paciente con NAC en el SUH**

La sospecha y confirmación de bacteriemia en un paciente con NAC tiene un importante significado diagnóstico y pronóstico, además de condicionar la decisión de solicitud de estudios microbiológicos (hemocultivos y antigenuria, principalmente), la de ingreso o alta y la elección de la pauta antimicrobiana y su administración precoz<sup>59</sup>. La existencia de bacteriemia en los pacientes con NAC en el SUH se confirma entre el 10-25% de los casos, dependiendo de los criterios utilizados para extraer hemocultivos y la gravedad del paciente<sup>60,61</sup>. En más del 75-80% de las NAC con bacteriemia se confirma a *S. pneumoniae* como el patógeno causal<sup>62</sup>.

Las EPG no predicen la existencia de bacteriemia por lo que en los últimos años muchos autores, conscientes de su importancia, han tratado de encontrar otras escalas y modelos pronósticos para la predicción de la misma en los SUH. Algunas de ellas relacionan distintas variables clínicas (índice de comorbilidad de Charlson) y analíticas (procalcitonina), y consiguen un valor predictivo negativo (VPN) superior al 95% (IC 95%: 90,8-97,6) con una PCT > 0,4 ng/ml y un índice de Charlson  $\geq 2$ , lo que la convierte en una opción muy interesante<sup>59</sup>. Otros autores han realizado estudios en la misma línea consiguiendo un poder predictivo similar<sup>52</sup>. Aunque hay discrepancias con respecto al punto de corte ideal de los BMRII, y en concreto de la PCT, la mayoría de autores establecen que cuando los niveles de PCT son superiores de 0,5-1 ng/ml, la probabilidad de bacteriemia en un paciente con NAC es muy importante, por lo que este hecho condicionaría y cambiaría las decisiones a tomar en el SUH<sup>23</sup>. Al añadir los BMRII y la situación clínica a los modelos predictivos clásicos (como el clásico de Shapiro y colaboradores)<sup>63</sup> se ha comprobado que mejora significativamente la predicción de bacteriemia<sup>64</sup>.

#### **1.5.4.2.- Situación clínica y respuesta inflamatoria del paciente con NAC**

La situación clínica del paciente, marcada por la existencia de sepsis, SG o SS como estadios de un proceso dinámico se considera hoy en día como un factor determinante en la atención del paciente con NAC<sup>65,66</sup>. La definición consensuada de sepsis es sencilla: presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (temperatura > 38 o < 36°C, leucocitosis > 12.000 o < 4.000/mm<sup>3</sup>, taquipnea > 20 rpm o taquicardia > 90 lpm) en un paciente con infección<sup>67</sup>. Sin embargo el reconocimiento del paciente con sepsis muchas veces no es fácil por la dificultad para identificar que éste padezca una infección, en este caso una NAC<sup>12,68</sup>. Esto resulta especialmente complicado en el paciente anciano, pe-

ro también ocurre en otros que acuden con síntomas poco claros e incluso sin fiebre, como pueden ser los pacientes inmunodeprimidos. La edad es un factor que por sí solo puede modificar la respuesta del huésped a la infección. Durante el proceso del envejecimiento se experimentan una serie de cambios fisiológicos en los signos vitales, en los aparatos cardiovascular y respiratorio y en el sistema inmunológico, entre otros. Así la infección en el paciente anciano se manifiesta de diferente forma, con una clínica más inespecífica, más larvada y con frecuencia con ausencias de signos que identifiquen adecuadamente el cuadro clínico y su gravedad<sup>69</sup>. Esto dificulta tanto el diagnóstico de infección como la valoración del riesgo en el mismo y por consiguiente una demora en el inicio del tratamiento pertinente que conlleva una mayor morbilidad y mortalidad<sup>27</sup>. En este sentido, y sobre todo en los pacientes con mayor dificultad para el reconocimiento de la gravedad, en ausencia de inestabilidad hemodinámica e insuficiencia respiratoria, los BMRII se proponen como una herramienta de inestimable ayuda para detectar al paciente con sepsis, SG o SS o predecir su evolución a estas situaciones clínicas en pocas horas<sup>51</sup>.

Además se conoce que la frecuencia de bacteriemia aumenta con la gravedad del cuadro clínico (17-31% en S, 25-35% en SG y 30-45% en SS)<sup>70</sup>. Varios signos vitales son predictores individuales de mortalidad (frecuencia respiratoria  $\geq 30$ , frecuencia cardiaca  $\geq 120$ , temperatura corporal  $> 38,3$  °C, y PAS  $< 90$  mmHg y PAD  $< 60$  mmHg), pero entre ellos la PAS es el mejor predictor independiente de mortalidad a los 30 días (*odds ratio* [OR] = 5,6, IC95%: 3,4-9,3;  $p < 0,0001$ ; especificidad del 89,9%) y de necesidad de VM y/o de soporte con vasopresores (OR = 5,6, IC95%:3,4-9,4;  $p < 0,0001$ ; especificidad del 90,5%)<sup>71</sup>.

#### **1.5.4.3.- Utilidad de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección en la NAC**

##### **1.5.4.3.1.- Introducción**

Con el propósito de encontrar herramientas objetivas de ayuda para el clínico a la hora de la atención de los pacientes con NAC en el SUH y, en este sentido, para intentar establecer el diagnóstico precoz de SG o SS o una posible progresión a ellos, el pronóstico de mortalidad, la sospecha de bacteriemia y la posible etiología bacteriana de la NAC, en los últimos años se han publicado distintos estudios y revisiones que señalan la utilidad del lactato y de los BMRII en los SUH<sup>51-54,72-78</sup>, que han incluido, entre otros, a la proteína C reactiva (PCR), las interleucinas (IL) 6 y 8, la proendotelina-1, la coceptina, el dímero D, el

pro-péptido atrial natriurético (proANP), receptor soluble expresado en la superficie de las células mieloides (sTREM1), etc. Pero entre todos ellos destacan la región medial de la pro-adrenomedulina (MR-proADM)<sup>51,76,79-84</sup>, con resultados comparables a las escalas pronósticas de gravedad (EPG) en cuanto a la estimación de mortalidad a los 30, 90, 180 y 365 días, y la procalcitonina (PCT), muy sensible y específica para predecir infección bacteriana y poder orientar hacia el patógeno causante de la NAC<sup>85-87</sup>, su evolución clínica (a SG-SS)<sup>70,88</sup>, la posibilidad de bacteriemia<sup>52,61</sup>, la mortalidad<sup>88,89</sup> y para servir de guía del tratamiento AB en la NAC<sup>51,91</sup>.

#### ***1.5.4.3.2.- Definición y objetivos de los BMRII***

Se denomina biomarcador (BM) a aquella molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico y sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento<sup>92-94</sup>. El BM debe proporcionar información adicional a la que se obtiene con los datos clínicos del paciente y ayudar a la hora de tomar decisiones urgentes en los SUH<sup>53</sup>. El BMRII ideal no existe pero éste tendría que tener la capacidad para:

1. Establecer un diagnóstico precoz de NACG (incluso antes de que se manifiesten los signos y síntomas como hipotensión, hiperlactacidemia o disfunción de órganos). Por lo tanto, podría acortar el tiempo del diagnóstico clínico de sepsis en una NAC (frente a otras causas de SRIS provocados por otras enfermedades cardiopulmonares, inflamatorias, infecciones víricas, etc.), permitiendo el inicio más precoz de las medidas terapéuticas adecuadas<sup>27,92-93</sup>.

2. Cuantificar la gravedad y estratificar el riesgo, identificar a los pacientes con NACG (con necesidad de VM y/o SG y SS) con la máxima sensibilidad (S), especificidad (E) y valor predictivo positivo (VPP), y descartar los casos con riesgo de mala evolución (como en el caso de NAC con bacteriemia) con la mayor E y valor predictivo negativo (VPN)<sup>53,93</sup>.

3. Monitorizar la evolución de la infección bacteriana y su respuesta al tratamiento, de forma que sirva de guía para la terapia antibiótica (indicación, cese o cambio del AB). El punto de corte a establecer en cada BMRII, siempre un punto controvertido, va a depender de la situación clínica, del tipo de enfermo y del rendimiento diagnóstico (E, S, VPN y VPP) que se quiera conseguir para una decisión determinada. Por ejemplo, si el objetivo es identificar los pacientes con gran riesgo de muerte, bacteriemia o posible evolución a SG-SS,



se buscará el BMRII y el punto de corte que consiga una mayor E y VPN para estos objetivos<sup>53,54</sup>.

#### **1.5.4.3.3.- Consideraciones y cinética de los BMRII**

La utilidad de los BMRII estará determinada por la «necesidad» de ayuda que tenga el clínico para el diagnóstico de una NAC o su pronóstico, la claridad de lo que se pretende conseguir con su determinación («saber para qué se solicita») y el entorno donde se realice la valoración (SUH, UCI, planta, posquirúrgicos, etc.)<sup>53</sup>, ya que éste último puede influir tanto por las características de los pacientes como por las posibilidades y por los medios para evaluarlos. Además de la situación clínica, de las características y de la edad del paciente (algunos BMRII precisan ser ajustados en ancianos o neonatos), del foco o tipo de infección y microorganismo, del punto de corte adoptado (y por consiguiente una determinada S, E, VPP y VPN), se deben tener en cuenta otros factores importantes a la hora de interpretar los niveles de cada BMRII en cada paciente, ya que puede existir una gran variabilidad en los resultados<sup>51,92</sup>.

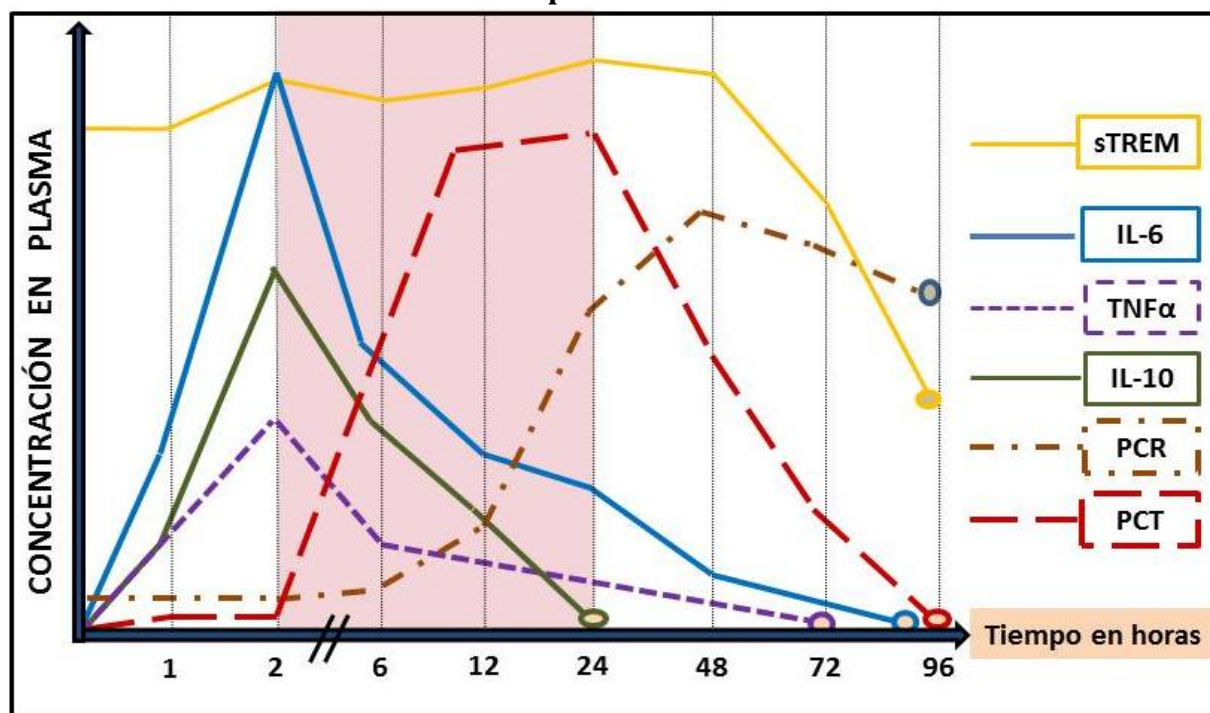
Se debe considerar siempre si el enfermo ha tomado AB durante las 72 horas previas a la visita al SUH (un tratamiento adecuado puede disminuir los valores)<sup>95-97</sup> y el tiempo de evolución de la sintomatología y de la posible agresión bacteriana<sup>51</sup>. Junto a ello, la propia cinética de los BMRII (tiempo de pico máximo sanguíneo de respuesta del BM y su vida media) condicionará su utilidad y determinará cuáles de ellos son los más indicados en los SUH (figura 4). Por estos motivos se hará necesario repetir algunas determinaciones de los BMRII a las 6-12 o 24 horas en los SUH<sup>51,53</sup>. Dado que la mayoría de los pacientes con fiebre e infección grave acuden al SUH entre las 6 y 48 horas posteriores al inicio de la sintomatología<sup>1,27,66</sup>, se estima que la ventana de tiempo entre la segunda y la vigésimo cuarta horas del inicio del estímulo bacteriano (zona sombreada en la fig. 4) sería el periodo clave para poder realizar un diagnóstico inicial precoz de NAC bacteriana, valorar la gravedad con una medición aislada del BMRII y, así, poder iniciar cuanto antes la administración del AB adecuado y el resto de medidas terapéuticas<sup>27</sup>. En la figura 4 se reproduce la secuencia de liberación de los BMRII en modelos experimentales y humanos tras la administración de endotoxina de *Escherichia coli* en pacientes sanos o tras infundir en sangre sustancias contaminadas con bacterias. Tanto el factor de necrosis tumoral (TNF) como la IL-1, IL-6, IL-8 y IL-10 tienen una rápida respuesta y alcanzan su máximo nivel a las 2-3 horas. Sin embargo, estas moléculas tienen poca bioestabilidad y una vida media corta, por lo que podrían escapar fácilmente a una sola determinación, lo que limita su



utilidad en los SUH<sup>51,54,92</sup>. La PCR tiene una cinética más lenta que la PCT, lo que la hace menos útil en el diagnóstico agudo inicial. Mientras que la PCT comienza a elevarse a las 2-3 horas después de la agresión bacteriana, la PCR lo hace a las 12 horas, justo cuando la PCT alcanza su máximo nivel. El hígado continúa sintetizando PCR durante varios días incluso cuando el estímulo inflamatorio ha desaparecido, por lo que puede estar elevada aún cuando la infección esté remitiendo. Además, existen múltiples procesos inflamatorios, agudos y crónicos, que pueden elevar sus niveles disminuyendo su S y E de forma significativa respecto a la PCT<sup>98,99</sup>. La PCT se eleva en el torrente sanguíneo a las 2-6 horas tras el estímulo bacteriano y los valores máximos se encontrarán a las 12-36 horas, ya que tiene una semivida de 20-30 horas. Se considera que una reducción de 30-50% de PCT en sangre significa que el estímulo ha cesado o que el proceso está en una resolución adecuada<sup>100-102</sup>. Por su parte, el sTREM1 tiene un patrón de respuesta más variable a partir de la segunda-tercera horas pero puede mantenerse elevado durante varios días (esto condiciona su utilidad diagnóstica precoz)<sup>103</sup>. La cinética del lactato dependerá de la existencia de hipoperfusión e hipoxia, por lo que, generalmente, cuando sus niveles se elevan en la NAC nos confirman la existencia de disfunción orgánica y por lo tanto de existencia de una NACG, pero no tiene la capacidad de diagnóstico precoz de etiología bacteriana en la NAC ya que no es un BMRII<sup>104,105</sup>.

**Figura 4**

**Cinética de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección**



*Adaptada de referencias: 51, 106-108*

#### **1.5.4.3.4.-Clasificación de los BMRII**

En dos revisiones publicadas recientemente<sup>51,92</sup> se encontraron alrededor de 200 BMRII diferentes. La naturaleza de éstos es muy variable, incluyendo citoquinas, proteínas de fase aguda, factores de la coagulación, indicadores de vasodilatación o de daño endotelial, de disfunción orgánica, receptores solubles, receptores de superficie celular, etc., aunque sólo unos pocos son accesibles desde los SUH y han sido validados reconociéndose su utilidad y papel en los pacientes con NAC y/o sepsis<sup>51,54,92</sup>.

##### **1.5.4.3.4.1- Procalcitonina**

Este precursor polipeptídico de la calcitonina es una proteína sintetizada primordialmente en la glándula tiroides y en las células neuroendocrinas del pulmón (células de Kultschitzky). En condiciones normales toda su producción es procesada, por lo que en personas sanas su concentración habitual es casi indetectable (0,043 ng/ml en hombres y 0,038 ng/ml en mujeres)<sup>109,110</sup> y se consideran valores normales a las concentraciones menores de 0,05 ng/ml<sup>109-111</sup>. Pero se ha visto que muchos otros tejidos pueden producir PCT en situaciones de NAC bacteriana y sepsis, incluso en pacientes tiroidectomizados, y sus niveles tienen relación con la carga bacteriana y la existencia de bacteriemia<sup>51</sup>. Se ha considerado que las citoquinas y las endotoxinas liberadas en la NAC bacteriana inhiben el paso final de PCT a calcitonina, hecho que origina que ésta aumente específicamente<sup>111</sup>. De especial interés para los clínicos resulta definir el porcentaje de variación entre 2 mediciones de PCT que nos pueda indicar con seguridad la progresión de la respuesta inflamatoria y la infección en la NAC, así como un valor numérico fijo comparativo entre 2 mediciones que nos pueda confirmar que realmente existe una evolución en su situación clínica (en sentido favorable o no). Estos son, por un lado, el aclaramiento de PCT (30-50% de ascenso o descenso son muy significativos de progresión o resolución de la NAC, y si estos son del 100% alcanzan una probabilidad del 99%)<sup>100,101,110</sup> y, por otro lado, el valor de referencia de cambio clínico (VRC), estimado en 0,45 ng/ml<sup>109,110</sup>, que evita la variabilidad interpersonal y los posibles errores de laboratorio con las técnicas cuantitativas. De forma que si se encuentra una variación entre 2 mediciones de PCT mayor al VRC, siempre habrá que considerar una evolución clínica en la NAC (mejoría o empeoramiento). Aunque la determinación seriada de PCT predice mejor que una determinación única el pronóstico en los pacientes con NACG, de forma que un aclaramiento del 70% a las 48-72 horas discrimina la supervivencia hospitalaria de los

pacientes con NACG con SG o SS con S del 94,7% y una E del 53%<sup>101</sup>. Dada la particular cinética de la PCT (con una elevación precoz a las 4-6 horas y una vida media 20-36 horas) ésta resulta muy útil para tomar decisiones de cribado en la atención al paciente sospechoso de padecer una NAC bacteriana y distinguir este proceso infeccioso pulmonar de otras enfermedades cardiopulmonares<sup>51,85</sup>. Un aspecto muy interesante y diferencial de este BMRII es que toda su capacidad diagnóstica y predictiva para la NAC se mantiene en caso de enfermos con insuficiencia renal<sup>112</sup>, cirrosis<sup>113</sup>, oncohematológicos y neutropénicos<sup>114,115</sup>, ancianos<sup>116,117</sup> o con enfermedades autoinmunes y reumatológicas<sup>118</sup>, que constituyen habitualmente los casos con el diagnóstico de infección bacteriana más difíciles (por la menor respuesta inflamatoria local y sistémica) y los más vulnerables ante una posible mala evolución o aparición de complicaciones<sup>51,53</sup>.

#### ***1.5.4.3.4.2- Proteína C reactiva***

La PCR es una proteína de fase aguda liberada en los hepatocitos tras la estimulación de la IL-6 e IL-8 en respuesta a cualquier tipo de inflamación aguda, incluyendo infecciones víricas, bacterianas y otros procesos inflamatorios, y está involucrada en diferentes funciones inmunológicas<sup>92</sup>. Desde hace décadas ha sido clásicamente el BM de referencia de respuesta inflamatoria sistémica, pero plantea bastantes limitaciones y su capacidad diagnóstica (de infección bacteriana en la NAC y de evolución a sepsis, SG o SS) y pronóstica (de bacteriemia y mortalidad) son muy limitadas<sup>51,54,99</sup>. Entre sus debilidades se encuentran su cinética (figura 1) y su elevación en múltiples procesos infecciosos y no infecciosos<sup>98,119</sup>. Sus valores normales (0-8 mg/l) dependen de la edad, del sexo y de la raza, de forma que para mujeres de 25-70 años se fija su límite superior normal sumando 7 mg/l al cociente edad/65, y para hombres de 25-70 años sumando 1 mg/l al cociente edad/65. A partir de los 70 años se sube a 10 mg/l el límite superior<sup>106</sup>. No obstante, se han publicado estudios que consiguen resultados muy superiores al utilizar la PCR conjuntamente con otros BMRII<sup>104</sup> y con las escalas pronósticas de gravedad como se puede comprobar en una revisión reciente sobre la utilidad de los BMRII en la NAC<sup>23</sup>.

#### ***1.5.4.3.4.3- Procalcitonina frente a PCR***

Desde hace años se trata de la comparación entre dos BMRII más evaluada y validada en múltiples estudios y revisiones, por lo que constituye una clara referencia cuando se comparan éstos. En un metaanálisis clásico de 22 estudios y 1.386 pacientes la PCT se

muestra claramente superior a la PCR (tabla 3) para distinguir infección bacteriana tanto de otras causas de respuesta inflamatoria como de infección vírica en pacientes con distintos procesos infecciosos entre los que se incluyen las NAC<sup>98,99</sup>. Otras revisiones más recientes han confirmado estas conclusiones respecto a la superioridad de la capacidad diagnóstica de la PCT para sospechar infección bacteriana, sepsis, SG y SS en distintas enfermedades infecciosas<sup>106,120,121</sup>. En este sentido, un estudio español<sup>70</sup> en 300 pacientes con SRIS de causa no infecciosa, 100 con sepsis y 30 con SG y SS, demostró que la elevación de la PCT es más sensible y específica que la PCR. Este artículo concluyó que si la PCT es > 2 ng/ml se debería ingresar al paciente, obtener hemocultivos y administrar AB de forma inmediata. Esto es debido a que cuando la PCR > 60 mg/l y la PCT > 2 ng/ml la probabilidad de sepsis es > 90%, y cuando la PCR > 90 mg/l y la PCT > 10 ng/ml ésta se eleva a más del 98%. Además, cuando la PCT es superior a 2 ng/ml se asocia significativamente ( $p < 0,05$ ) con mayor gravedad clínica (SG-SS), mayor mortalidad a los 30 días (21% vs 8%), mayor tasa de ingresos (88% vs 36%), mayor estancia hospitalaria (8,5 vs 5,5 días) y mayor tasa de bacteriemia comprobada (20% vs 2%).

**Tabla 3**  
**Comparación de la Proteína C reactiva frente a Procalcitonina**

	Diagnóstico de infección bacteriana frente a otras causas de respuesta inflamatoria no infecciosas		Diagnóstico de infección bacteriana frente a infección vírica	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
<b>PCR</b>	<b>78%</b> IC 95%: 70%-85%	<b>60%</b> IC 95%: 38%-79%	<b>73%</b> IC 95%: 62%-82%	<b>81%</b> IC 95%: 55%-93%
<b>PCT</b>	<b>85%</b> IC 95%: 76%-91%	<b>83%</b> IC 95%: 68%-92%	<b>82%</b> IC 95%: 65%-92%	<b>88%</b> IC 95%: 50%-98%

IC: intervalo de confianza; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

Adaptada de referencias 98 y 99

#### 1.5.4.3.4.4- Pro-adrenomedulina

Desde hace unos años se utiliza la pro-adrenomedulina (proADM) como BMRII. Dado que la medición de ésta es difícil (con una vida media corta y gran unión a receptores), se utiliza la región medial de la proADM (MR-proADM), que tiene más estabilidad<sup>82</sup>. Su concentración aumenta en las situaciones de estrés celular como consecuencia de la respuesta inflamatoria provocada por la infección bacteriana, pero también en otras enfermedades agudas, entre las que destacan las cardiovasculares<sup>51,92,119</sup> por lo que en relación al diagnós-

tico de infección bacteriana en la NAC su utilidad es inferior a la PCT<sup>51,53</sup>. Pero la MR-proADM si se ha mostrado superior respecto a la PCT en la capacidad predictiva de mortalidad a corto (7-30 días) y medio plazo (90-180 días), e incluso en estudios con seguimiento de un año<sup>23,51,57</sup>. La mayoría de los estudios publicados de MR-proADM han evaluado su capacidad predictiva de riesgo de mortalidad en pacientes con NAC de forma independiente o combinada con las escalas pronósticas (PSI, CURB-65) con excelentes resultados<sup>76,79,81-84</sup>. Un aspecto importante de la MR-proADM es que sus niveles aumentan con la edad, hecho que hay que tener en cuenta y «corregir» en los mayores de 70 años<sup>82,83</sup>.

#### ***1.5.4.3.4.5- Interleucinas***

La IL-6 es sintetizada por las células del sistema mononuclear-fagocítico y se convierte en un estímulo para la liberación de las proteínas de fase aguda. Destaca, junto a la IL-8, como la citoquina con mayor S y E para distinguir infección bacteriana y sepsis de un SRIS no infeccioso y por su poder predictivo de mortalidad<sup>51,53,54,92</sup>. Especialmente ha sido utilizada en urgencias de pediatría y neonatos (donde los niveles de PCT son fisiológicamente muy superiores a los valores normales en población adulta)<sup>122</sup> con la ventaja de disponer de un test rápido para los SUH. También se ha demostrado (como con IL-8) su capacidad diagnóstica y pronóstica en neutropénicos<sup>114,123</sup>. Distintos autores han confirmado que la IL-6 posee mayor capacidad diagnóstica de infección bacteriana y sepsis en adultos que la IL-8, pero significativamente menor que la PCT de forma que se ha publicado para la PCT, la IL-6 y la IL-8 un área bajo la curva (ABC) de 0,92 (IC 95%: 0,85-1) vs 0,75 (IC 95%:0,63-0,87) vs 0,71 (IC 95%: 0,59-0,83) y una S y E del 97% y 78%, del 67% y 72%, y del 63% y del 78%, respectivamente<sup>124</sup>.

#### ***1.5.4.3.4.6- sTREM1 (Receptor soluble en la superficie de las células mieloides)***

Es una molécula emparentada con las inmunoglobulinas que se encuentra en los neutrófilos y en los monocitos. Si bien hace años captó gran interés por los investigadores<sup>103</sup> y se ha demostrado su incremento en pacientes con sepsis y su relación con la mortalidad y con la gravedad (evolución a SS), estudios posteriores le han adjudicado un menor poder predictivo que la PCT y otros BMR<sup>125,126</sup>. También se han señalado sus mayores limitaciones en ancianos e inmunodeprimidos. Por todo ello y por su cinética ([fig. 1](#)), en la actualidad su utilidad al valorar pacientes con NAC bacteriana en los SUH es

controvertida y se centra en las UCI para la predicción de mortalidad y evolución a SG-SS<sup>92,125,126</sup>.

#### **1.5.4.3.4.7- Neopterina**

Se trata de un derivado de las pteridinas. Se libera por los macrófagos activados que han sido estimulados por el interferón gamma. Se utiliza como un marcador de infección vírica ya que se eleva de forma más precoz y acentuada que en la infección bacteriana, con buena S y E<sup>54,92</sup>. Estudios recientes han corroborado esta utilidad de la neopterina para distinguir entre la etiología vírica y la bacteriana en infecciones respiratorias (especialmente en la neumonía)<sup>57,86,87</sup>. Su uso conjunto con la PCT puede elevar su capacidad y el rendimiento diagnóstico de ambas<sup>106</sup>, pero al evaluar su utilidad, alcanza su pico máximo tras varios días del inicio de la infección y, además, se ha relacionado con otras enfermedades no infecciosas<sup>92</sup>.

#### **1.5.4.3.5.- Lactato**

Está considerado como el mejor biomarcador de hipoperfusión e hipoxia tisular, su obtención es rápida y barata y está incluido en todas las recomendaciones de valoración de los pacientes con NACG, SG y SS en los SUH<sup>28,51,66</sup>. El lactato no es un BMRII que nos pueda diferenciar una situación de sepsis de un SRIS no infeccioso ni una NAC bacteriana de otras enfermedades agudas pleuropulmonares, sino que su utilidad se centra en la demostración de hipoperfusión tisular (y por tanto gravedad clínica) y en la valoración de la respuesta inicial al tratamiento realizado en los SUH<sup>105</sup>. En una revisión sistemática reciente se estableció que todos los pacientes con lactacidemia > 2,5 mmol/l deben ser estrechamente vigilados y monitorizados clínicamente en el SUH, pues dicho valor es un predictor independiente de gravedad (SG-SS), mala evolución clínica y mortalidad<sup>105</sup>. Del mismo modo concluyeron que la correlación entre los niveles de lactato arterial, venoso periférico y capilar es aceptable, por lo que, como refieren también otros autores<sup>127-129</sup>, se recomendaría realizar el lactato venoso como medición inicial y realizar una muestra arterial si el resultado es > 2,5 mmol/l<sup>51,105</sup>, aunque en el caso de la NACG se debe obtener una muestra arterial para la gasometría y la realización de la lactacidemia<sup>51</sup>. Otro aspecto importante fue comprobar que el aclaramiento del lactato en las 6 primeras horas tras recibir el tratamiento se relacionaba con el pronóstico<sup>130</sup>, de forma que por cada 10% de aclaramiento del lactato que se consigue, se disminuye un 11% la probabilidad de fallecer en los pacientes con NACG, SG y SS<sup>131</sup>.



#### **1.5.4.3.6.- Utilidades particulares de los biomarcadores en la NAC**

##### **1.5.4.3.6.1.- Orientación etiológica**

Se ha demostrado que se encuentra una mayor inflamación sistémica y unos niveles más elevados de BMR II en las NAC con bacterias típicas o piógenas (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, enterobacterias, etc.) frente a las atípicas o intracelulares (*M. pneumoniae* o *C. pneumoniae*) mientras que en el caso de *L. pneumophila* dependerá del grado de inflamación y afectación pulmonar<sup>85-87</sup>. En el caso de las NAC con bacteriemia (la mayoría causadas por *S. pneumoniae*) y más aun las que progresan a SG o SS, se obtienen los niveles más elevados de BMR II, y en particular de PCT, que se muestra con diferencia significativa como el mejor BMR II para detectar infección bacteriana y/o bacteriemia en la NAC. Por lo que, en el SUH, este patógeno hay que sospecharlo como el responsable de la NAC si la PCT es > 1-2 ng/ml, y en esta situación además habría que plantear el cubrir empíricamente la posibilidad de una NAC bacteriémica<sup>61,85-87,132</sup>.

##### **1.5.4.3.6.2.- Valoración pronóstica**

La combinación de los BMR II (PCR, MR-proADM o PCT, fundamentalmente) con las EPG (PSI o PSIm y CURB-65) ha demostrado aumentar la capacidad predictiva de mortalidad de éstas y ser el modelo con mayor poder pronóstico por encima de cualquier estimación individual de una EPG o de un BMR II<sup>74,81,84</sup>, por lo que si están disponibles en los SUH podrían mejorar la adecuación de los ingresos en la NAC<sup>23</sup>, pero no debe olvidarse considerar si el paciente ha recibido tratamiento AB previamente, ya que los niveles de PCT, PCR y leucocitos se modifican y alteran su capacidad predictiva en pacientes que los recibieron en las 72 horas anteriores<sup>54</sup>.

Al añadir la PCR (> 25 mg/ml) y/o la PCT (> 0,5 ng/ml) como BMR II del huésped al PSI (ABC de 0,81, IC95%; 0,75-0,87) o al CURB-65 (ABC de 0,82, IC95%; 0,76-0,89) se incrementa el valor predictivo de estas EPG, y este aumento es mayor cuando se combinan ambos BMR II con una EPG o ambas EPG con uno de ellos: PSI + PCR + PCT (ABC de 0,85, IC95%; 0,79-0,91) y PSI + CURB-65 + PCR (ABC de 0,88, IC95%; 0,83-0,93)<sup>74</sup>.

Por su parte, la pro-ADM (con punto de corte de solo 0,95 nmol/l) y la PCT (> 0,48 ng/ml) junto con las EPG y el buen uso del juicio clínico se puede convertir en el mejor modelo predictivo de mortalidad encontrado a los 28-30 días y 180 días<sup>97</sup>. Más recientemente se han dado a conocer los resultados de una nueva EPG conocida como "CURB-65A" (que añade la pro-ADM al CURB-65) y según la cual se establecen 3 grupos de riesgo:

clase I (CURB-65 0-1 y pro-ADM  $\leq 0,75$  nmol/l) con riesgo bajo de mortalidad y desarrollo de eventos adversos (0,65 y 3,9%) donde se recomienda el alta; clase II: (CURB-65 2 y pro-ADM  $\leq 1,5$  nmol/l o CURB-65 0-1 y pro-ADM  $\leq 0,75$ - 1,5 nmol/l) con riesgo moderado (2,6% de riesgo de mortalidad y 8,6% de riesgo de eventos adversos) donde se recomienda UCE-observación del SU; clase III: riesgo alto (pro-ADM  $> 1,5$  nmol/l con cualquier CURB-65) en el que se recomienda hospitalización convencional<sup>84</sup>.

#### **1.5.4.3.6.3.- Predicción de bacteriemia**

En la búsqueda de herramientas objetivas que ayuden al clínico a establecer la sospecha de bacteriemia y la posible etiología bacteriana de la NAC, se han publicado numerosos estudios y revisiones que señalan la utilidad de los BMRII, y especialmente de la PCT<sup>51,55,61</sup>, confirmando su capacidad de predecir la existencia de bacteriemia y, como consecuencia de ésta, la progresión a SG-SS y su mortalidad. Como se ha comentado previamente es conocido que se encuentra una mayor inflamación sistémica y niveles más elevados de PCT en la NAC con bacteriemia por *S. pneumoniae* que progresa a SG-SS<sup>54,132</sup>. De ahí que haya sido empeño de distintos autores en los últimos años el encontrar un punto de corte de PCT con la máxima E y VPN que pueda descartar la existencia de bacteriemia en la NAC en el SUH. No obstante, el punto de corte ideal no está establecido hoy en día y las distintas propuestas realizadas hasta hoy varían considerablemente (0,35-2 ng/ml)<sup>54,59,61,88,132</sup>. Por otro lado, incluso algunos serotipos específicos de neumococo se han asociado a mayor gravedad y mortalidad en la NAC, lo que ha hecho que se valore su inclusión en las vacunas recomendadas en la actualidad<sup>4</sup>. De ahí también que se esté estudiando el relacionar los niveles de PCT con algunos serotipos particulares que suelen tener peor evolución clínica y mayor mortalidad, aunque este extremo no se ha confirmado en la actualidad. En una revisión sobre la utilidad de los BMRII, elaborada por el grupo de trabajo de infecciones de la SEMES, se han publicado unas recomendaciones de actuación en los casos de sospecha de bacteriemia en la NAC y en los pacientes con infección en los SUH <sup>51</sup> que dependen del estado clínico del paciente y los niveles de PCT (tabla 4).

#### **1.5.4.3.6.4.- Como guía de administración antimicrobiana**

Distintos estudios han demostrado las ventajas del tratamiento guiado por la PCT con el objetivo de evitar la prescripción innecesaria de AB en los procesos donde existe la duda de que la etiología sea bacteriana y también para reducir la duración del tratamiento cuando éste puede ser excesivo<sup>91,95</sup>. De esta forma, la estrategia terapéutica basada en la PCT



podría reducir el uso de los AB sin empeorar la supervivencia y lograr una disminución de las resistencias, de los costes y de los posibles efectos adversos en los pacientes<sup>96,133-135</sup>. Los 2 campos de acción más estudiados para estas indicaciones son los pacientes críticos con sepsis<sup>96,133</sup> y la NAC<sup>91,134-137</sup>. Una PCT < 0,25 ng/ml desaconsejaría la administración inicial de AB ante la baja probabilidad de etiología bacteriana o recomendaría su supresión ante la aparente resolución del cuadro en pacientes con NAC<sup>134</sup>. Fruto de estas publicaciones ya se han propuesto en España algunos algoritmos de actuación para la indicación, cese o cambio de tratamiento antimicrobiano en la NAC<sup>51</sup>.

**Tabla 4**

**Recomendaciones de actuación en los pacientes con sospecha de bacteriemia en los Servicios de Urgencias según los niveles de procalcitonina**

	VALORES DE PROCALCITONINA CUANTITATIVA (ng/ml)		
	< 0,5 ng/ml Bajo riesgo de bacteriemia, de gravedad y de evolución a SG-SS	0,5-1 ng/ml Bajo riesgo de gravedad y evolución a SG - SS	> 1 ng/ml Riesgo de bacteriemia, gravedad y evolución a SG-SS
SITUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE CON NAC	Actuación inicial recomendada en urgencias		
Sin criterios de sepsis	-No HC -Valorar individualmente necesidad de AB e ingreso	-Valorar individualmente HC -Valorar ingreso en Observación o en UCE	Obtener HC, administrar AB e ingresar en Observación o en UCE para monitorización clínica
Criterios de Sepsis	Valorar individualmente HC, necesidad de AB e ingreso	Obtener HC, administrar AB e ingresar en Observación o en UCE para monitorización clínica	Obtener HC, administrar AB e ingreso hospitalario para monitorización clínica y tratamiento
Sepsis Grave	Obtener HC, administrar AB e ingresar en UCI (o planta según evolución y disponibilidad).		
Shock séptico	Obtener HC, administrar AB e ingresar en UCI de forma inmediata		
	<i>Considerar según cada caso:</i> -Valorar e interpretar toma previa de AB (72 horas) -Valorar repetir PCT a las 6-12 o 24 horas en Observación o ingresado según situación clínica	<i>Considerar según cada caso:</i> -Seriar PCT, si se incrementa > 30% del inicial o equivalente a VRC: considerar causa bacteriana con riesgo de mala evolución y bacteriemia	<i>Considerar según cada caso:</i> -Sí PCT > 10 ng/ml existe más de 95-98% de probabilidad de bacteriemia y evolución a SG-SS (y gran riesgo mortalidad): valorar ingreso en UCI

AB: antibiótico; HC: hemocultivos; SG: sepsis grave; SS: shock séptico; UCE: unidad de corta estancia; UCI: unidad de cuidados intensivos; VRC: valor de referencia del cambio clínico (0,45 ng/ml).

*Adaptada de referencia 51*

## **1.6.- ADMINISTRACIÓN PRECOZ Y ADECUADA DE LA PAUTA ANTIMICROBIANA EN LA NAC**

### **1.6.1.- Importancia de la administración precoz del antibiótico**

#### **1.6.1.1.- En el paciente con NAC grave**

El SUH es el lugar en el que se realiza la mayoría de los diagnósticos de NAC y donde se inicia el tratamiento AB, mayoritariamente de manera empírica<sup>1</sup>. En los últimos años se han publicado numerosos trabajos que hablan de la importancia que tiene administrar el tratamiento AB de manera precoz tras la llegada de los pacientes al SUH y la toma inmediata de otras decisiones diagnóstico-terapéuticas, lo que repercute directamente en la supervivencia de los mismos, especialmente en pacientes con infección grave<sup>28,66,138</sup> y en enfermos con NAC<sup>1-3,7</sup>. Estos documentos, la mayoría GPC, incluyen la recomendación de administrar el tratamiento AB durante una ventana específica de tiempo. No obstante, también se han publicado artículos que podrían contradecir esta recomendación, por lo cual se ha suscitado una importante controversia a este respecto<sup>27</sup>. En contra de la prescripción precoz del tratamiento AB, algunos autores postulan que ésta podría provocar un aumento del número de tratamientos administrados sin un adecuado diagnóstico previo de NAC, lo cual puede conducir a un aumento del gasto sanitario por un uso excesivo de los mismos y a un incremento en las resistencias provocado por una mala elección del AB<sup>27</sup>. El proceso diagnóstico del paciente en el SUH puede requerir un tiempo mínimo para poder disponer del resultado de todos los estudios complementarios solicitados, lo cual puede retrasar la administración del AB fuera de la ventana de tiempo recomendado, o por contra prescribir éste sin que el médico tenga todos los elementos de juicio necesarios para una adecuada selección del mismo, hecho que puede ser vital para enfermos graves e inmunodeprimidos<sup>66</sup>.

El inicio precoz del tratamiento AB en pacientes con NAC y SG o SS condiciona un aumento de la supervivencia de los mismos, por lo que esta práctica está incluida en las principales GPC en este perfil de pacientes<sup>28,66</sup> desde que se publicó un trabajo donde se determinaron una serie de objetivos que hay que cumplir en las primeras 6 horas tras la detección de un paciente con NAC y SG en el SUH (conocidos como «paquetes de medidas»)<sup>139</sup>. Entre ellos se incluyó la necesidad de administrar un AB de manera precoz. La cumplimentación de todas las medidas propuestas conducía en su estudio a una disminución de la mortalidad. Sin embargo, posteriores publicaciones que han analizado estos

objetivos de manera individualizada han determinado que el principal factor asociado a la supervivencia del paciente con infección o NACG es la administración precoz del AB<sup>140,141</sup>. De tal manera que cada hora que pasa sin la administración del AB aumenta proporcionalmente la probabilidad de fallecer de los pacientes con infección grave, como demostró un estudio con 2.731 pacientes de medicina intensiva que encontró una fuerte asociación entre el tiempo de inicio del AB y la supervivencia intrahospitalaria de los pacientes<sup>27</sup>. La administración del AB en la primera hora tras la hipotensión se asoció a una supervivencia del 79,9%. Cada hora de retraso en la administración del AB, durante un periodo de estudio de 6 horas, se asociaba a un descenso en la supervivencia del 7,6%. En el análisis multivariante se observó que el tiempo de inicio del tratamiento AB fue el predictor de riesgo más fuertemente asociado al pronóstico vital del paciente<sup>27</sup>.

#### **1.6.1.2.- En el paciente con NAC no grave**

La utilidad de la administración precoz del tratamiento AB en los pacientes con NAC sin datos clínicos de gravedad en el momento de su valoración inicial en el SUH es un tema ampliamente debatido en los últimos años y de gran controversia. En un estudio de cohortes retrospectivo publicado a finales del siglo pasado se observó una reducción significativa de la mortalidad a los 30 días en los pacientes con NAC que requerían ingreso hospitalario en los que se administró el tratamiento AB dentro de las 8 primeras horas. Y esta fue aún más marcada en el subgrupo de pacientes que no habían recibido antibióticos previos al ingreso hospitalario<sup>142</sup>. Posteriormente, otro estudio, también de cohortes retrospectivas, que evaluó los resultados de 18.209 pacientes de más de 65 años con NAC que requirieron ingreso hospitalario, mostró que la administración del AB dentro de las 4 primeras horas de la hospitalización redujo la mortalidad en el hospital, aunque la reducción absoluta fue del 0,6%. La mortalidad a los 30 días y la duración del ingreso también se redujeron significativamente (11,6% y 12,7%, respectivamente)<sup>143</sup>. También se observó una disminución en la estancia media, pero no en el reingreso. Ambos estudios condujeron a la recomendación de administrar el tratamiento AB antes de las 4 horas desde la llegada del paciente al SUH en los pacientes con diagnóstico de NAC, recomendación que fue incluida en algunas de las GPC de NAC en los años posteriores<sup>144</sup>. Otros estudios de cohortes también concluyeron que la administración del AB precoz se asociaba a una reducción de mortalidad en pacientes con neumonía neumocócica, sin afectar al patrón de resistencias de los AB<sup>145</sup>, y a que su administración tardía condicionaba un incremento de

la mortalidad, una estancia prolongada y una mayor incidencia de complicaciones, sobre todo en los casos de pacientes que llevaban más de 48 horas con fiebre<sup>146</sup>.

A pesar de lo expuesto previamente, existen otros estudios con objetivos similares y que contradicen los hallazgos de los estudios mencionados previamente<sup>147</sup>. Un estudio prospectivo, multicéntrico, con el objetivo de determinar los predictores de mortalidad durante el ingreso hospitalario en pacientes con NAC, no encontró relación entre la mortalidad precoz ni tardía y la hora de administración del AB<sup>148</sup>. En otro estudio prospectivo, en 150 pacientes mayores de 18 años con un PSI  $\geq$  III, se observó que la administración de AB en NAC moderada-severa en las primeras 4 horas no disminuyó el ingreso en UCI o la mortalidad a los 3 días<sup>149</sup>. En este sentido se han publicado 2 revisiones sistemáticas para intentar aclarar la controversia existente sobre la validez del margen de tiempo de 4 horas para la administración del AB en el SUH. En la primera de ellas se evaluaron todos los artículos originales referentes a las variables pronósticas en NAC antes y después de utilizar la ventana de 4 horas y si la utilización de este umbral conllevaba un aumento del uso de los AB en pacientes sin NAC. Se llegó a la conclusión de que no existían suficientes evidencias para apoyar la utilización de este umbral de 4 horas. Además, se subrayó la existencia de estudios que demostraban un aumento en la utilización injustificada de AB<sup>150</sup>. En la otra revisión sistemática<sup>151</sup> se seleccionaron 13 estudios observacionales, 4 de ellos prospectivos, que evaluaban los factores pronósticos en NAC. El OR para la mortalidad variaba ampliamente. En sus conclusiones se reflejaba que la evidencia de los estudios observacionales falla para confirmar el descenso de mortalidad con la administración precoz del AB en la NAC<sup>151</sup>. Un estudio de cohortes retrospectivas en 548 pacientes con NAC que requirieron ingreso en el hospital evaluó la precisión del diagnóstico en el SUH. El estudio mostró una reducción en la precisión en el diagnóstico cuando se actuaba de acuerdo con la recomendación de administrar tratamiento AB antes de las 4 horas en comparación a un tiempo más prolongado (8 horas), aunque el tiempo promedio de administración del tratamiento fue parecido en ambas situaciones. Los casos de morbilidad relacionados con un retraso en el diagnóstico fueron muy escasos para obtener una conclusión firme<sup>152</sup>. En otro estudio previo de características similares se observaron resultados parecidos, concluyendo que el tratamiento sujeto a la recomendación de administrar antibióticos de forma precoz (4 horas) se asociaba a un uso inadecuado de los mismos, argumentando que aumentaba el diagnóstico erróneo de NAC y, por tanto, el error en la administración de AB<sup>153</sup>. Por lo tanto, parece que es evidente que el fallo radi-

ca en un mal diagnóstico de la NAC, lo que se debe mejorar en los SUH para minimizar sus complicaciones y mejorar el manejo adecuado de los verdaderos casos de NAC<sup>27</sup>.

La recomendación de administrar AB dentro de las primeras 4 horas desde la llegada del paciente al SUH es, como vemos, controvertida. Nadie puede argumentar en contra de la inherente lógica de comenzar el tratamiento AB lo antes posible en un paciente con neumonía bacteriana, pero se ha confirmado que la presión ejercida para que este tratamiento sea administrado en las primeras 4 horas podría conllevar a una utilización inadecuada de AB en pacientes que aún no han sido diagnosticados de NAC<sup>27</sup>. En una enfermedad que típicamente comienza días antes de que el paciente llegue al hospital parece poco probable, a priori, que un retraso en la administración del tratamiento AB de unas pocas horas pueda asociarse a un aumento en la mortalidad. No obstante, se debe considerar que aunque los síntomas y signos de la infección comiencen días antes, la decisión del enfermo de acudir al SUH puede deberse a un empeoramiento clínico, que traduce un incremento de la carga bacteriana o de la respuesta inflamatoria subsiguiente, pudiendo provocar una disfunción orgánica que se manifiesta en un estado de SG o SS o que rápidamente evolucione a estas situaciones de gravedad. En cualquiera de estos casos no estaría justificado demorar la administración del tratamiento AB<sup>27</sup>.

Por todo lo comentado, en las últimas GPC esta recomendación de ventana de tratamiento limitada ha desaparecido y se refuerza la idea de asegurar el diagnóstico de NAC y administrar el AB lo más precoz y adecuadamente posible en el SUH<sup>1-3,7</sup>, sin olvidar que la NAC es la principal causa de sepsis, SG y SS en los SUH<sup>1-3,66</sup>. Debemos ser conscientes de que en esta situación la administración de AB de manera precoz sí estaría justificada, tal como hemos visto previamente, y no debe obviarse<sup>154</sup>.

En conclusión, la medida de administrar tratamiento AB en las primeras 4 horas tras la llegada del paciente al hospital está basada en estudios observacionales, retrospectivos, y no se confirma en los estudios realizados posteriormente, resultando la calidad de la evidencia baja para la administración del tratamiento en las primeras 4 horas. Por tanto, aunque la administración de AB a los pacientes con NAC en el SUH es un objetivo clínico lógico, no se ha demostrado que la administración prioritaria antes de las 4 horas en los pacientes sin criterios de gravedad desde la llegada del paciente a estos servicios sea útil para reducir la mortalidad. No debe recomendarse una ventana de tratamiento específica, aunque en buena lógica el tratamiento debe administrarse lo antes posible una vez confirmado el diagnóstico de NAC en el SUH y tomadas las decisiones de cuándo y dónde in-

gresar el paciente con NAC, lo que mejorará la atención global de estos pacientes<sup>21,23</sup>. Por otra parte, sí debe recomendarse un tratamiento inmediato empírico en pacientes con NACG o en situación de sepsis, independientemente de cuándo comenzó la sintomatología<sup>1-3,66</sup>.

### **1.6.2.- Importancia de la administración del antibiótico adecuado**

Los tratamientos AB inapropiados pueden ocasionar el aumento de las resistencias bacterianas, de la morbilidad y de los costes, al aumentar la estancia media del paciente y la realización de pruebas complementarias adicionales<sup>27,155</sup>. El cambio del tratamiento inapropiado a uno adecuado, tras obtener los resultados de los estudios microbiológicos, mejora la evolución de los pacientes, pero sin alcanzar los mismos resultados, en términos de mortalidad, que cuando la terapia adecuada se inicia desde el primer momento, sobre todo en los pacientes con infecciones más graves<sup>27,28</sup>. En este sentido debemos tener muy presente la necesidad de extraer las muestras microbiológicas necesarias en los SUH para la adecuación posterior del tratamiento si esto fuese necesario, lo que debería estar protocolizado de alguna manera o a través de una GPC para la NAC. El tratamiento antimicrobiano debe ofrecer una adecuada cobertura para el patógeno sospechoso y tiene que poseer una buena penetración en el foco infeccioso. En los enfermos más graves debemos utilizar antibióticos de amplio espectro potentes y considerar la combinación de antimicrobianos<sup>156</sup>, según nos indiquen las recomendaciones de las GPC actualizadas y relevantes<sup>3</sup>.

Es fundamental conocer los patrones de resistencia locales y si el paciente ha sido tratado recientemente con antimicrobianos con el objeto de no administrar el mismo tratamiento o adecuarlo. El haber sido sometido a tratamiento antimicrobiano previo es el factor de riesgo más importante para la inadecuación del mismo. Por último, cabe considerar que la actuación en función de las GPC favorece la adecuación del tratamiento y disminuye la mortalidad<sup>3,157</sup>.

Un estudio de cohortes prospectivo en pacientes con bacteriemia mostró que la inadecuación del tratamiento AB (el uso de un fármaco al cual el microorganismo responsable de la infección es resistente) aumentaba de manera sustancial la mortalidad en pacientes graves (61,9% frente a 28,4%)<sup>158</sup>. Otro estudio del mismo grupo de autores, también de cohortes prospectivo, efectuado tanto en pacientes con infecciones nosocomiales como adquiridas en la comunidad, demostró un aumento significativo de la mortalidad en rela-

ción con la inadecuación del tratamiento AB (42% frente a 17,7%)<sup>159</sup>. En este mismo estudio se analizaron las causas de la falta de adecuación del tratamiento de manera que se comprobó que este fue más frecuente en pacientes con infecciones nosocomiales desarrolladas tras un ingreso por NAC (45,2%). El análisis de regresión logística mostró que la administración previa de AB, la presencia de bacteriemia y la gravedad de la infección (APACHE más alto) fueron los factores independientes relacionados con la inadecuación terapéutica<sup>159</sup>.

En resumen, tanto la adecuación de la pauta antimicrobiana con la administración del AB indicado, como la precocidad de la misma (inmediatez de forma empírica en el caso de NACG) una vez comprobado el diagnóstico de NAC en el SUH son los dos factores más importantes (junto con el soporte hemodinámico y respiratorio) relacionados con la morbilidad y mortalidad en la NAC<sup>27,28</sup>.

## **1.7.- USO DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN LA NAC**

### **1.7.1.- Objetivos y utilidad de las GPC**

El principal objetivo de una GPC es mejorar la efectividad y la eficiencia en la atención de un proceso clínico o enfermedad a través de recomendaciones o protocolos de actuación dirigidos a los puntos clave del mismo<sup>1,160</sup>. Muchos estudios han demostrado su utilidad y eficacia en pacientes con procesos infecciosos<sup>14</sup>. En relación a la NAC también es así, pero la mayoría de los estudios han sido realizados por especialistas en neumología y sólo en los pacientes que ingresan en el hospital<sup>15,24,160-162</sup> (más de la mitad de los pacientes con NAC que son atendidos en los SUH quedan fuera de estos estudios ya que reciben el alta)<sup>9</sup>.

### **1.7.2.- Seguimiento e implantación de las GPC**

A pesar de que la utilidad de las GPC es evidente y reconocida, su seguimiento y adherencia por los clínicos en general, y en los SUH en particular, son limitados y conocemos que hasta el 35-65% de los médicos confiesan no utilizarlas (la mayoría de ellos sin una explicación o razonamiento del porqué lo hacen)<sup>1,3,23,25</sup>.

La implantación de una GPC en un SUH consensuada con el resto de especialistas y adaptada a la epidemiología, características y posibilidades de cada centro es probablemente la principal herramienta para disminuir la variabilidad clínica, mejorar la atención y los indicadores de calidad de las NAC (adecuación y precocidad del tratamiento, consecución de



diagnóstico microbiológico, número de reconsultas en el propio SUH, de complicaciones derivadas de la NAC, estancia hospitalaria, mortalidad, etc.)<sup>3,161,163</sup>.

Por ello, en los últimos años muchos son los autores que reclaman la necesidad de un protocolo o de una GPC, «Código NAC o Neumonía Cero»<sup>31</sup>, que consiga, como en el caso del síndrome coronario agudo o en el del ictus<sup>66</sup>, que el paciente con NAC en el SUH, sobre todo si presenta SG o SS, sea siempre priorizado y tratado inmediatamente por objetivos, lo que puede contribuir a la disminución de la variabilidad clínica y de la mortalidad<sup>28,163</sup>.

### **1.7.3.- GPC recientes para la NAC**

Las GPC internacionales más recientes y más utilizadas son la de la *IDSA/ATS*, publicada en 2007<sup>7</sup>, la de la *British Thoracic Society*, publicada en 2009<sup>164</sup>, y la de la *European Respiratory Society* en colaboración con la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, publicada en 2011<sup>165</sup>. En España, las GPC más utilizadas en los últimos años han sido las recomendaciones del grupo de infecciones de la SEMES de 2009<sup>1</sup> y la normativa de la SEPAR publicada en el año 2010<sup>2</sup>. En el año 2013 se ha publicado la GPC multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la NAC<sup>3</sup> con la colaboración de diez Sociedades Científicas y el Centro Cochrane Iberoamericano, lo que presumiblemente permitirá que pueda ser incorporada de manera consensuada en todos los niveles asistenciales para mejorar su seguimiento y resultados<sup>3</sup>.

### **1.7.4.- Valoración de los resultados de la puesta en marcha de una GPC**

#### **1.7.4.1.- Beneficios obtenidos**

Diversos estudios han demostrado que la aplicación de una GPC para el manejo de los pacientes hospitalizados por NAC mejora significativamente su tratamiento y los resultados obtenidos en los distintos objetivos planteados (reducción del tiempo de tratamiento antimicrobiano total e intravenoso, adecuación en la elección de la pauta y cobertura antibacteriana, administración precoz del antibiótico, disminución de la estancia hospitalaria, disminución de ingresos inadecuados o injustificados, disminución de la mortalidad hospitalaria y a los 30 días, entre otras, y por consiguiente la disminución de la variabilidad clínica)<sup>15,24,160-162</sup>. En nuestra experiencia la implantación de una GPC ha constituido la principal herramienta para disminuir la variabilidad clínica y mejorar la atención del proceso de la NAC<sup>25,163</sup>.



Por otro lado, sólo algunos trabajos realizan un análisis comparativo de la actuación en el SUH antes y después de la incorporación de una GPC, y lo hacen únicamente para los pacientes ingresados, no para todos los enfermos que se atienden en el SUH, que son muchos más y más variados que los primeros<sup>24,160-163</sup>.

#### **1.7.4.2.- Duración del efecto y necesidad de actualización de la GPC**

Y por último, la mayor parte de estos estudios están limitados en el tiempo sin analizar qué ocurre con los resultados obtenidos, es decir si se mantienen en el tiempo o se atenúan. Por ello cabe preguntarse ¿cuánto dura el efecto beneficioso tras la implantación de una GPC? y ¿es igual de útil para los pacientes en función de su gravedad clínica o dependiendo si son ingresados o dados de alta? En cualquier caso, tras la puesta en marcha de una GPC se debe evaluar cuál ha sido su impacto completo en la valoración y tratamiento de los enfermos, y también de forma individual en las distintas variables o indicadores, de esta manera se pueden identificar posibles áreas de mejora y confirmar la consecución de los objetivos establecidos<sup>3,14</sup>.

### **1.8.- ANTECEDENTES: ESTUDIO PILOTO PREVIO AL PROYECTO DE TESIS**

En el año 2008 se publicó el documento “Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los SUH”<sup>166</sup> elaborado por un grupo de miembros de la SEPAR y de la SEMES con el objetivo de orientar a los MU en las decisiones a tomar con los pacientes con NAC y disminuir la variabilidad en su atención. En él se definía la NAC cuando existía “una presentación clínica infecciosa aguda compatible y su demostración radiológica”. Los puntos clave del mismo son: sospecha y confirmación diagnóstica del paciente con NAC, estudios complementarios indicados, valoración clínica y pronóstica del paciente, decisión y lugar de ingreso y elección y administración del tratamiento adecuado.

En nuestro centro tras comprobar durante el año 2007 el escaso seguimiento de los MU (alrededor del 25%) de la GPC de referencia para la NAC<sup>144</sup> y la gran variabilidad en cuanto a la atención de los pacientes entre los profesionales implicados e identificar las posibles áreas de mejora, planteamos una intervención para implantar la citada GPC que se incluye en las recomendaciones del grupo de infecciones de la SEMES publicadas en el año 2009<sup>1</sup>. Para lograr la mejora en la asistencia de los pacientes con NAC nos propusimos: mejorar el “triaje”, o primera valoración del paciente, y la detección precoz del enfermo con NAC y/o

criterios de sepsis, implantar un protocolo de atención del paciente con sospecha de NAC (documento SEMES-SEPAR antes referido), y la realización sistemática de una escala pronóstica para adecuar mejor la decisión del ingreso o alta y así determinar y administrar precozmente el tratamiento antimicrobiano adecuado.

Como estudio preliminar del proyecto de tesis “Mejora de la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias hospitalarios”, y aún con una muestra reducida, este trabajo permitió conocer el estado, las posibilidades futuras y ayudó a redefinir las variables y prever la muestra necesaria para realizar este proyecto definitivo. Diseñamos un estudio piloto con el objetivo de analizar el cumplimiento, diferencias y mejora en la atención de la NAC tras implantar “las mencionadas recomendaciones SEMES-SEPAR”<sup>166</sup>, comparando un grupo previo y otro posterior a su implantación. La selección e inclusión de los pacientes y su posterior seguimiento en el tiempo (30 días en ambos grupos) se realizó por colaboradores independientes. De forma que se fueron incluyendo de manera consecutiva 100 casos de pacientes con NAC confirmada. Para evaluar y analizar la actuación de los médicos en cada caso se definió para cada variable como “actuación adecuada” cuando existía coincidencia con las medidas y tratamientos efectuados por los médicos de urgencias con las citadas recomendaciones SEMES-SEPAR y “actuación inadecuada” cuando no había coincidencia.

Entre los dos grupos se hicieron sesiones clínicas y se facilitó y explicó a todos los médicos del SUH el documento (incluyendo los médicos residentes), solicitando su aplicación sistemática. La incidencia de la NAC, la edad de los pacientes, el índice de comorbilidad de Charlson y la distribución de casos respecto a los grupos de riesgo de la escala de Fine (PSI) no tuvieron diferencias significativas entre los dos grupos.

El seguimiento de la guía mejoró de forma significativa el proceso asistencial de la NAC en nuestro SUH.

En la tabla 5 se muestran algunos de los resultados obtenidos

**Tabla 5****Resultados comparativos antes y después de implantar las recomendaciones SEMES-SEPAR**

Resultados	GC N=100	GE N=100	Diferencia
Pacientes con criterios de SS	8%	10%	NS
Tratamiento antimicrobiano adecuado	62%	97%	p<0,05
Administración antibiótico en menos de 4 horas	31%	90%	p<0,05
Duración del tratamiento antibiótico (días)	12.5	9.1	p<0,05
Estancia hospitalaria (días)	8.6	6.3	p<0,05
Solicitud adecuada de pruebas complementarias y microbiológicas	18%	74%	p<0,05
Consecución diagnóstico microbiológico final	22%	47%	p<0,05
Altas en la primera visita desde el servicio de urgencias (incluye observación menos de 24 horas)	38%	42%	NS
Ingreso en UCE (24-72 horas)	23%	26%	NS
Ingreso en planta	30%	24%	NS
Ingreso en UCI	9%	8%	NS
Reconsulta en urgencias o aparición de complicaciones a los 30 días (grupos PSI I-III)	17%	8%	p<0,05
Mortalidad total acumulada a los 30 días	11%	8%	NS

GC: grupo control (antes de las recomendaciones); GE: grupo estudio (posterior a la implantación de las recomendaciones); N: número total pacientes de cada grupo; SS: shock séptico; NS: diferencias no significativas; UCE: Unidad de corta estancia; UCI: Unidad de cuidados intensivos; PSI: *Pneumonia Severity Index* (Análisis estadístico realizado con SPSS 15.0)

## **2.- JUSTIFICACIÓN**



## 2.- JUSTIFICACIÓN

Los SUH atienden a un gran número de pacientes con procesos infecciosos (14-15%). Por su impacto como problema de salud pública, tasa de ingresos (20-65%) y mortalidad (10-14%) destaca la NAC. Se estima que más del 75% de todas las NAC confirmadas radiológicamente son atendidas en algún momento de su evolución en los SUH, lo que nos señala su papel transcendental en el tratamiento inicial de estos procesos, que influirá en su evolución y morbilidad. La incidencia de la NAC en los SUH ha aumentado significativamente en la última década de 0,85% a 1,35% de todos los pacientes atendidos en los SUH. La NAC es la causa más frecuente de sepsis, SG y SS en los pacientes atendidos en los SUH.

Por otro lado, la NAC representa la segunda causa de bacteriemia diagnosticada en los SUH y *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno implicado en más del 80% de los casos.

Disminuir la morbilidad de una enfermedad infecciosa tan importante como la NAC debe ser un objetivo clave para todos los clínicos, lo que se ha confirmado que es posible gracias a la actuación precoz y adecuada, sobre todo en los casos más graves (SG-SS), y a la puesta en marcha de las GPC. Hoy en día se debe considerar que una GPC debe ayudar al MU a mejorar las decisiones más importantes que debe tomar en su práctica diaria:

- Determinar la necesidad de ingreso del paciente con NAC (el cuándo), su ubicación adecuada (el dónde) y los cuidados que precisan los pacientes (el cómo).
- La administración precoz de la pauta antimicrobiana adecuada y de las medidas de soporte hemodinámico y respiratorio.

Para ello, el implantar y conseguir un máximo seguimiento de una GPC actualizada, adaptada al centro y multidisciplinar (consensuada con el resto de especialistas) que incluya una EPG como el PSIm y la utilización de los BMRII, cuando éstos estén indicados, puede convertirse en la mejor herramienta para conseguir mejorar la atención de los pacientes con NAC que acuden a los SUH.



## **3.- HIPÓTESIS DE TRABAJO**





### **3.- HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Considerando todo lo comentado en el apartado anterior (Introducción) la implantación de una GPC en el SUH para la evaluación y tratamiento de todos los pacientes con NAC mejora tanto la atención global del proceso como las medidas o actuaciones individuales, de forma que resulta eficaz para el enfermo y eficiente para el sistema. Pero, para mantener las mejoras obtenidas tras la implantación de dicha GPC se necesitan intervenciones posteriores de recuerdo y un programa de revisión y actualización de las mismas, ya que, de lo contrario, el seguimiento de las recomendaciones se debilita y la calidad de la atención se degrada progresivamente. Tras un periodo de tiempo indeterminado es posible que la atención dispensada a los pacientes con NAC vuelva a ser similar a la practicada antes de la implantación de la GPC y el seguimiento de ésta de nuevo muy limitado.



## **4.- OBJETIVOS**



## 4.- OBJETIVOS

En función de la hipótesis de trabajo expuesta y la línea común de investigación de las cuatro publicaciones originales que integran este trabajo se propusieron los siguientes objetivos principales:

**1.-** Determinar la utilidad y el impacto de la implantación de la GPC SEMES-SEPAR 2008 en nuestro SUH en el proceso asistencial de la NAC para mejorar la calidad de la atención de todas las NAC comparando los indicadores de actuación (decisión de alta o ingreso, adecuación y precocidad de la antibioterapia, solicitud de estudios complementarios) y de resultados (tiempo de estancia hospitalaria y estabilización clínica, reconsultas en el SU y mortalidad) antes y después de la intervención.

**2.-** Evaluar a lo largo de cinco años el impacto de distintas intervenciones (puesta en marcha y seguimiento de las GPC SEMES-SEPAR 2008 e INFURG-SEMES 2011), en el proceso asistencial de la NAC, comparar los indicadores de actuación y de resultados antes y después de cada intervención y desde el inicio, año 2008, al término del estudio, año 2012.

**3.-** Analizar y comparar la posible utilidad y capacidad predictiva de gravedad, mortalidad a corto y medio plazo y posible etiología bacteriana en la NAC, de algunos de los BMRII más utilizados en los SUH [PCR, MR-proADM, PCT] y del lactato junto a otros parámetros analíticos, EPG y al sistema español de triaje (SET).

**4.-** Analizar la posible utilidad y capacidad de la PCT para pronosticar la existencia de bacteriemia en los pacientes con NAC originada o no por *S. pneumoniae* y determinar si existen diferencias según sus serotipos.



## **5.- MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS**





## **5.- MATERIAL Y MÉTODOS Y RESULTADOS**

Este apartado incluye las reproducciones idénticas de los contenidos de los artículos originales de investigación que integran la Tesis Doctoral:

**5.1.- Julián-Jiménez A,** Palomo MJ, Parejo R, Laín-Terés N, Cuenca-Boy R, Lozano-Ancín A. Mejora del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. Arch Bronconeumol. 2013;49:230-40.

**5.2.- Julián-Jiménez A,** Parejo R, Cuenca-Boy R, Palomo MJ , Laín-Terés N, Lozano-Ancín A. Intervenciones para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad desde el servicio de urgencias. Emergencias. 2013;25:379-92.

**5.3.- Julián-Jiménez A,** Timón J, Laserna EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo MJ, Cabezas-Martínez A, et al. Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.015>.

**5.4.- Julián-Jiménez A,** Timón-Zapata J, Laserna-Mendieta EJ, Parejo R, Flores-Chacartegui M, Gallardo P. Capacidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.046>



**5.1.- Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Parejo R, Laín-Terés N, Cuenca-Boy R, Lozano-Ancín A. Mejora del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. Arch Bronconeumol 2013;49:230-40.**

Arch Bronconeumol. 2013;49(6):230-240



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

[www.archbronconeumol.org](http://www.archbronconeumol.org)

---

Original

Mejora del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias

Agustín Julián-Jiménez<sup>a,\*</sup>, María José Palomo de los Reyes<sup>a</sup>, Raquel Parejo Miguez<sup>b</sup>, Natividad Laín-Terés<sup>a</sup>, Rafael Cuenca-Boy<sup>c</sup> y Agustín Lozano-Ancín<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España  
<sup>b</sup> Centro de Salud Pedro Fuente de Bargas, Atención Primaria, Bargas, Toledo, España  
<sup>c</sup> Farmacología Clínica, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España



## RESUMEN:

### MEJORA DEL MANEJO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

**Objetivos:** Determinar el impacto de la implementación de una guía de práctica clínica (GPC) en el proceso asistencial de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en un servicio de urgencias (SU), analizando los indicadores de manejo (decisión de alta o ingreso, adecuación y precocidad de la antibioterapia, solicitud de estudios complementarios) y de resultados (tiempo de estabilización clínica, tiempo de estancia hospitalaria, reconsultas en el SU y mortalidad).

**Métodos:** Estudio prospectivo, observacional, descriptivo y comparativo realizado desde el 1 enero de 2008 al 1 agosto de 2009 en 2 fases, antes y después de la implantación de la GPC «Manejo de la NAC en los SU» SEMES-SEPAR 2008. Se incluyó a 200 pacientes adultos atendidos en el SU con el diagnóstico de NAC tanto en el grupo preintervención como en el postintervención.

**Resultados:** El uso de la GPC consiguió aumentar la administración precoz adecuada del antibiótico ( $p < 0,001$ ) y disminuir el tiempo de tratamiento antibiótico total ( $p < 0,001$ ) e intravenoso ( $p = 0,042$ ), así como reducir el tiempo hasta la estabilización clínica ( $p = 0,027$ ), la estancia hospitalaria (1,14 días,  $p = 0,01$ ) y la mortalidad intrahospitalaria ( $p = 0,004$ ) y global a los 30 días ( $p = 0,044$ ). El uso del *Pneumonia Severity Index* (PSI) y los biomarcadores ayudaron a mejorar la adecuación de la decisión: alta o ingreso ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** La implementación de la GPC SEMES-SEPAR 2008 con el uso del PSI y los biomarcadores mejoró de forma significativa todo el proceso asistencial de la NAC, siendo beneficiosa para los enfermos y para el sistema al lograr disminuir la mortalidad y el resto de indicadores de resultados y de manejo.

**Palabras clave:** Neumonía adquirida en la comunidad. Urgencias. Guías clínicas. Pneumonia Severity Index. Antibiótico. Mortalidad. Biomarcadores. Procalcitonina.

## **ABSTRACT:**

### **IMPROVED MANAGEMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN THE EMERGENCY DEPARTMENT**

**Objectives:** To determine the impact of implementing clinical practice guidelines (CPGs) in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) in the emergency department (ED) by analyzing case management decisions (admission or discharge, appropriateness and timeliness of antibiotic therapy, complementary tests) and the consequent results (clinical stabilization time, length of hospital stay, readmission to ED and mortality).

**Methods:** A prospective, observational, descriptive, comparative study carried out from 1 st January 2008 to 1 st August 2009 in two phases: before and after the implementation of the «Management of CAP in ED» SEMES-SEPAR (Spanish Society of Emergency Medicine - Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery) clinical practice guidelines from 2008. Two hundred adult patients treated in the ED with a diagnosis of CAP were included in the study, both in the pre-intervention and post-intervention groups.

**Results:** The application of the guidelines increased the administration of early and appropriate antibiotic therapy ( $P < .001$ ) and shortened both the total antibiotic therapy ( $P < .001$ ) and the intravenous antibiotic therapy ( $P = .042$ ) times. Time to clinical stabilization ( $P = .027$ ), length of hospital stay (1.14 days,  $P = .01$ ), intra-hospital mortality ( $P = .004$ ) and total 30-day mortality ( $P = .044$ ) were all reduced. Assessment with the Pneumonia Severity Index (PSI) and biomarkers aided in appropriate decision-making concerning admission/discharge ( $P < .001$ ).

**Conclusions:** The implementation of the SEMES-SEPAR 2008 guidelines, along with the use of PSI and biomarkers, significantly improved the entire treatment process of CAP. This benefitted both patients and the system by reducing mortality and improving the results of other patient management factors.

**Keywords:** Community-acquired pneumonia. Emergency department. Practice guidelines. Pneumonia severity index. Antibiotics. Mortality. Biomarkers. Procalcitonin.

## **INTRODUCCIÓN**

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) representa la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en los países occidentales (del 10 al 14%, según la edad y los factores de riesgo asociados) y es el origen de gran parte de las sepsis (S), sepsis grave (SG) y shock sépticos (SS) que se atienden en los servicios de urgencias (SU)<sup>1</sup>. En España su incidencia está en torno a los 2-5 casos/1.000 habitantes/año y puede aumentar a 15-35 casos/1.000 habitantes/año en épocas de epidemia viral, en los mayores de 65 años y en enfermos crónicos o con hábitos tóxicos<sup>2</sup>. Es conocida la gran variabilidad existente, entre distintos centros y entre los clínicos de un mismo centro, en el abordaje y manejo de todos los aspectos diagnóstico-terapéuticos de los pacientes con NAC<sup>3-5</sup>. Este hecho constituye una de las razones que explican la existencia de tasas de ingreso muy diferentes, que oscilan del 22 al 61% según los centros, los distintos especialistas y la época del año. También la solicitud de estudios complementarios, la elección de la pauta antimicrobiana, la intensidad de cuidados o el empleo de recursos son muy diferentes entre distintos centros, lo que viene determinado muchas veces por las características, los recursos, la ubicación y la experiencia de los médicos que trabajan en los SU<sup>6</sup>. Pero esta variabilidad implica que el pronóstico y la evolución de los enfermos con NAC también sean diferentes<sup>7</sup>. Se estima que el 75% de todas las NAC son atendidas en los SU, lo que nos revela el importante papel del médico de urgencias (MU) en el manejo inicial de estos procesos que podrá marcar su evolución y su morbilidad<sup>1,2,6</sup>. Entre las decisiones más importantes que debe tomar el MU, determinar la necesidad de ingreso del paciente con NAC (el cuándo), su ubicación adecuada (el dónde) y los cuidados que precisan los pacientes (el cómo) va a condicionar tanto el pronóstico del paciente (morbimortalidad) como la solicitud de pruebas de laboratorio y de estudios microbiológicos, la elección de la pauta antimicrobiana inicial, la intensidad de la observación clínica y el uso de recursos sociosanitarios<sup>8</sup>. De todo ello dependerán los costes finales, que se incrementan de 8 a 25 veces en el paciente ingresado respecto al tratado en el domicilio<sup>9</sup>. Junto a la decisión de destino del paciente, la administración precoz de la pauta antimicrobiana adecuada y de las medidas de soporte hemodinámico y respiratorio necesarias constituyen los factores más determinantes en la evolución y la mortalidad de los pacientes con NAC<sup>10</sup>. Por ello, en los últimos años muchos son los autores que reclaman la necesidad de un protocolo o de una guía de práctica clínica (GPC), «Código NAC o Neumonía Cero»<sup>10</sup>, que consiga, como en el caso del síndrome coronario agudo o en el del ictus<sup>11</sup>, que el paciente con NAC en el SU,



sobre todo si presenta SG o SS, sea siempre priorizado y tratado inmediatamente por objetivos, lo que puede contribuir a la disminución de la variabilidad clínica y de la mortalidad<sup>10,12</sup>. Muchos estudios han demostrado la utilidad y la eficacia de las GPC en relación con la NAC<sup>13-16</sup>: la mayoría han sido realizados por especialistas en neumología y sólo analizan a los pacientes que ingresan en el hospital, aunque recientemente se han publicado otros que incluyen a los pacientes dados de alta (que constituyen el 35-50% de los pacientes con NAC atendidos en los SU)<sup>17,18</sup>. A pesar de que la eficacia y la eficiencia de las GPC es reconocida, su seguimiento y adherencia por los clínicos son escasos en general, y hasta el 35-65% confiesan no utilizarlas<sup>4,19-20</sup>.

La implantación de una GPC en un SU consensuada con el resto de especialistas y adaptada al centro es, probablemente, la principal herramienta para disminuir la variabilidad clínica y mejorar el manejo del proceso<sup>15-18</sup>. En nuestro hospital, durante el año 2008 pudimos comprobar que existía una gran variabilidad clínica y una adherencia muy escasa (menos del 40%) a la GPC de referencia<sup>21</sup>. Ese año se publicó el documento «Manejo de la NAC en los SU»<sup>1,22</sup>, elaborado por TIR-SEPAR (Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) e INFURG-SEMES (grupo de estudio Infecciones en Urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) con el objetivo de servir de instrumento para disminuir la variabilidad clínica y mejorar el manejo integral de la NAC desde los SU<sup>1</sup>. El objetivo de nuestro estudio fue determinar el impacto de la implementación de la GPC SEMES-SEPAR 2008 desde nuestro SU en el proceso asistencial de la NAC, comparando los indicadores de manejo (decisión de alta o ingreso, adecuación y precocidad de la antibioterapia, solicitud de estudios complementarios) y de resultados (tiempo de estancia hospitalaria y estabilización clínica, reconsultas en el SU y mortalidad) antes y después de la intervención.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### ***Sitio del estudio***

El estudio se realiza en el Complejo Hospitalario de Toledo. Se trata de un centro de tercer nivel de 800 camas perteneciente al Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM) con un área de referencia de 435.000 personas. El SU dispone de un área de medicina interna atendida por MU de plantilla propia y residentes de distintas especialidades médicas. Durante los años 2008 y 2009 se valoraron de media 416 y 430 urgencias/día y la incidencia de la NAC en pacientes  $\geq 18$  años supuso el 0,92 y el 0,98% de todos los enfermos vistos en el SU (3,21 y 3,56 casos/1.000 habitantes/año, respectivamente). Los pacientes con NAC pueden ser dados de alta desde el SU (incluyendo a los que permanecen en observación hasta 24 h), ingresar en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o ingresar en la unidad de corta estancia (UCE), en planta de neumología, de medicina interna o geriatría y, en menor medida ( $< 3\%$ ), en otros servicios con especialistas de guardia propios las 24 h (nefrología y hematología). El MU determina la decisión de ingreso y el servicio de destino inicial, salvo en el caso de la UCI, donde realiza consulta al intensivista de guardia.

### ***Diseño del estudio***

Estudio observacional, a simple ciego y con seguimiento prospectivo de los pacientes en 2 fases: antes y después de una intervención consistente en la implantación de la GPC «Manejo de la NAC en los SU» (SEMES-SEPAR 2008)<sup>1,22</sup> junto con sesiones formativas sobre la misma a todos los MU y residentes del centro, tal y como se describe más adelante.

### ***Periodos del estudio y población estudiada***

Dos colaboradores, independientes y sin conocimiento por el resto de MU durante todo el estudio, valoraron la elegibilidad inicial de los sujetos que acudieron al SU desde el 1 de enero de 2008 hasta el 1 de agosto de 2009, hasta incluir de forma consecutiva 200 pacientes de la fase preintervención (1 enero de 2008 hasta el 30 de septiembre de 2008) y otros tantos de la fase postintervención (4 de octubre de 2008 hasta 1 agosto de 2009). Para ser incluidos, los pacientes debían cumplir los siguientes criterios: ser adultos ( $\geq 18$  años) y diagnosticados de NAC en el SU por sus médicos responsables. Se excluyeron los pacientes inmunodeprimidos (aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, pacientes con trasplante de víscera sólida, esplenectomía, tratados con 10 mg o

más de prednisona al día o equivalentes, durante más de 30 días, o tratados con otros agentes inmunodepresores) y los pacientes hospitalizados en los 14 días previos. Los 2 colaboradores se encargaron también, de forma ciega para el resto de los MU, de valorar la elegibilidad definitiva, retirando a los sujetos en que el médico responsable no mantuviera a los 30 días el diagnóstico final de NAC (códigos 481, 482, 483, 485, 486 y 507 de la clasificación internacional de enfermedades 9.<sup>a</sup> revisión modificación clínica [CIE-9-MC]) y a los que tuvieron un diagnóstico final de tuberculosis, así como los casos diagnosticados de etiología viral, gripe, micosis o absceso de pulmón (correspondiente en la CIE-9-MC a los códigos 480, 487, 484 y 513). Tampoco se incluyó en el estudio a los pacientes que fueron diagnosticados de un segundo episodio de NAC durante el periodo del mismo. El estudio cumplía las normas éticas de nuestro hospital y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro centro. El seguimiento de todos los pacientes se realizó a través de la historia clínica informatizada del SU, hospitalaria y de atención primaria.

### ***Intervención del estudio. Implementación y valoración de la adherencia a la guía de práctica clínica***

Entre el 1 y el 3 de octubre de 2008 se entregó la GCP «Manejo de la NAC en los SU» (SEMES-SEPAR 2008)<sup>1,22</sup>, tanto completa como en díptico, y se impartieron sesiones formativas sobre ella a todos los MU y residentes del centro, solicitándoseles que en lo sucesivo aplicaran sistemáticamente las recomendaciones. Los 2 colaboradores independientes y desconocidos para el resto de los MU se encargaron de aplicar los criterios de valoración de los pacientes. Para evaluar y analizar la actuación de los MU en cada caso se definió como «manejo adecuado» cuando existía coincidencia con las medidas y tratamientos efectuados por ellos con las citadas recomendaciones SEMES-SEPAR 2008<sup>1,22</sup> y «manejo inadecuado» cuando no coincidía. Esta valoración se realizó independientemente para la solicitud de estudios complementarios en el SU (de laboratorio, microbiológicos y biomarcadores), la valoración pronóstica y decisión de destino del paciente según el Pneumonia Severity Index (PSI) y para la elección y administración del tratamiento en el SU. Cuando existió discrepancia entre los 2 evaluadores se excluyó el caso. Se definió NAC ante la existencia de una clínica aguda compatible (tos, disnea, fiebre, dolor torácico pleurítico, alteración del nivel de consciencia, etc.) y su demostración radiológica (presencia de infiltrado/s pulmonar/es no conocidos). Se definió como NAC grave (NACG) y su nece-

sidad de valoración por la UCI cuando los pacientes cumplieran un criterio mayor o 3 menores según la normativa de la *American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA) de 2007<sup>6</sup>.

Para valorar la gravedad y el pronóstico de los pacientes con NAC y la decisión de ingreso se utilizó el PSI, cuyas clases de riesgo se crearon de acuerdo con las propuestas de los autores originales<sup>23</sup> aunque se incluyeron distintos criterios adicionales (también explicados y transmitidos en las sesiones formativas) de acuerdo con las recomendaciones de los miembros de las Sociedades Científicas SEMES y SEPAR en 2008; de esta forma se consideró que debían ingresar en planta todos los pacientes pertenecientes a las clases de riesgo IV-V (PSI) y los pertenecientes a las clases de riesgo I-III en presencia de uno o más de los factores de riesgo o criterios adicionales recogidos en la tabla 1.

**Tabla 1**

**Criterios adicionales y factores de riesgo que condicionan el ingreso de los pacientes**

- PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg o saturación de O<sub>2</sub> por pulsioximetría < 90%
- Evidencia de una comorbilidad descompensada
- Derrame pleural (encapsulado, de ≥ 2 cm en la radiografía de tórax en posición de decúbito lateral)
- Afectación radiológica multilobular o bilateral
- Criterios de sepsis grave o shock séptico
- Gran probabilidad o sospecha de bacteriemia por la situación clínica y/o biomarcadores como PCR >90 mg/ml y/o procalcitonina >1 ng/ml
- Situaciones o factores que impiden el correcto tratamiento domiciliario como intolerancia oral, problemas sociales (paciente dependiente sin cuidador disponible, alteraciones psiquiátricas, etilismo, etc.)
- Falta de respuesta al tratamiento antibiótico previo (después de 72 horas de haber iniciado un tratamiento antibiótico adecuado ante la existencia de un empeoramiento clínico o radiológico)

***Variables recogidas***

Los pacientes se repartieron en el grupo preintervención (Gpre) y postintervención (Gpos). Se recogieron todas las variables sociodemográficas, clínicas, exploratorias, analíticas y radiológicas incluidas en el PSI<sup>23</sup>, en los criterios de ingreso en la UCI del año 2007 ATS/IDSA<sup>6</sup> y en los criterios de definición de S, SG y SS según la conferencia de expertos de sepsis de 2001<sup>24</sup>. Se calculó el valor y el grado del PSI, del índice de Charlson<sup>25</sup> original y ponderado por la edad y la existencia de S, SG y SS y NACG. A estas variables se añadie-

ron: la toma de tratamiento antimicrobiano previo (durante las 72 h antes de su consulta en el SU), el perfil del MU responsable (residente, facultativo del SU, otro especialista), la existencia de diabetes o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el número de comorbilidades (incluyendo las recogidas en el PSI más diabetes y EPOC), la solicitud de analítica indicada según la GPC (incluyendo según protocolo en cada caso hemograma, coagulación, bioquímica y gasometría), la solicitud de estudios microbiológicos adecuados según la GPC (hemocultivos, antigenuria en orina, cultivo de esputo), el registro y el valor de pulsioximetría (saturación de O<sub>2</sub>), la solicitud y valores de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), la administración y precocidad (en las primeras 4 h) del antibiótico, la elección de pauta antibiótica y posología adecuadas, el cambio de pauta antibiótica en los pacientes ingresados en las primeras 48 h o en la pauta domiciliaria en las 72 h tras el alta, la duración del tratamiento global e intravenoso, y la existencia de efectos secundarios y complicaciones. Finalmente, como variables de resultado se incluyeron: reconsulta en el SU y reingreso en los 30 días, tiempos de estabilización clínica y de estancia hospitalaria, consecución de diagnóstico microbiológico, destino inicial del paciente (alta, observación, UCE, planta, UCI o muerte en el SU) y su adecuación, reevaluación a las 24-72 h de los pacientes dados de alta, comprobación de la resolución clínica y radiológica a las 3-6 semanas y la mortalidad en los dados de alta, en los ingresados en planta y en la UCI y la global a los 30 días.

### ***Tamaño muestral***

Se calculó que con 200 pacientes por periodo se conseguiría una precisión no menor de  $\pm 10\%$  en la estimación al 95% de confianza de la diferencia de porcentajes entre ambas fases. Además, el poder estadístico de un contraste bilateral al 5% de la diferencia entre proporciones sería al menos del 80% en caso de diferencias poblacionales a partir del 14%. Así mismo, con este tamaño muestral la probabilidad de que el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de la diferencia de medias entre periodos no incluyera el valor cero sería igual o mayor que 0,8 para un tamaño del efecto de Cohen igual o superior a 0,2.

### ***Análisis estadístico***

Se utilizaron medias y sus desviaciones estándar (DE), rangos, medianas y porcentajes, según procediera, para describir las características demográficas, clínicas, evolutivas y de tratamiento de los pacientes de ambas fases. Además, para la estimación de los valores

poblacionales se calcularon los límites de los IC 95% de medias y porcentajes. La comparación de porcentajes entre fases (pre y postimplantación de la GPC) se realizó mediante la prueba chi-cuadrado o exacta de Fisher, según procediera, y la de variables de escala y ordinales, mediante la prueba t de Student y U de MannWhitney, según fueran aplicables. Además, al objeto de controlar en lo posible el sesgo de confusión, se ajustó un modelo de regresión logística no condicional, utilizando como variables dependientes la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días y como independientes la fase (pre y postimplantación de la GPC) y las características clínicas, demográficas y de tratamiento que pudieran influir sobre la mortalidad y distribuirse heterogéneamente entre fases; de esta forma, se calcularon las odds ratio (OR) de asociación ajustadas entre mortalidad y fase y sus IC 95%. Con la misma finalidad de control de la confusión y mediante el ajuste de un modelo de regresión lineal múltiple, se estudió si la eventual asociación entre duración del tratamiento y el grupo se mantenía tras controlar por el destino del paciente (alta, observación, UCE, planta o UCI). Finalmente, se calculó la proporción acumulativa de pacientes que permanecían ingresados a lo largo del tiempo mediante el método de Kaplan-Meier y se comparó entre fases con la prueba Log-Rank; este análisis se repitió estratificando por grupo según PSI y por destino del paciente. El mismo procedimiento se empleó para analizar el tiempo hasta la estabilización clínica. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 11 para Windows y se consideró como significativo un valor de  $p < 0,05$ ; todos los contrastes fueron bilaterales.



## RESULTADOS

Se incluyeron finalmente 200 pacientes tanto en el grupo preintervención (Gpre) como en el postintervención (Gpos) tras excluir, respectivamente, 52 y 37 pacientes en los que no se confirmó el diagnóstico de NAC durante el seguimiento de acuerdo con los códigos definidos. Del mismo modo no se incluyó a 5 y a 3 pacientes en los que hubo discrepancias entre los colaboradores al valorar la actuación en el SU.

### *Comparabilidad de los grupos*

En la tabla 2 se recogen las características sociodemográficas, clínicas y de gravedad, comorbilidades (y cálculo del índice de Charlson original y ponderado), y la distribución de los pacientes según la clasificación de PSI de todos los enfermos del estudio. Las diferencias entre grupos no alcanzaron el nivel nominal de significación en ninguna de las variables y, además, sus magnitudes no parecen relevantes salvo en el caso de la toma de antibióticos en las 72 h previas y los criterios de SG (9 y 7,2% respectivamente más frecuentes en el grupo Gpos). Tampoco hubo diferencias, ni significativas ni importantes, entre el Gpre y el Gpos en la presentación radiológica (incidencia de NAC multilobar o bilateral y de derrame pleural) ni en los parámetros de laboratorio o gasométricos (tabla 3). Aunque la consecución del diagnóstico microbiológico final sí tuvo diferencias significativas (12% vs 40,5%,  $p < 0,001$ ), la distribución de los patógenos encontrados (fig. 1) fue proporcional, sin mostrar diferencias relevantes ( $p = 0,22$ ).

### *Manejo y evolución*

No hubo diferencias significativas entre Gpre y Gpos en el perfil del médico responsable en el SU (residente/facultativo del SU/otros especialistas),  $p = 0,339$ , con proporciones del 52,52-41,41-6.06% vs 54,5-42,5-3%, respectivamente.

Como se recoge en la tabla 3, sí hubo diferencias significativas entre Gpre y Gpos en la solicitud de PCR y/o PCT en el SU (19,28% vs 90% respectivamente;  $p < 0,001$ ). Sin embargo (y quizá como consecuencia del mayor uso en Gpos), los niveles de PCR y de PCT fueron inferiores en el Gpos ( $74,82 \pm 18,72$  vs  $58,90 \pm 22,01$  mg/dl, para PCR, y  $4,89 \pm 11,31$  vs  $2,51 \pm 12,88$  ng/ml, para PCT;  $p < 0,001$  en ambos casos). En la tabla 3 puede verse también cómo las diferencias de mayor magnitud en la concentración de ambos marcadores aparecen en los grupos intermedios (II a IV) según el PSI. Al comparar las medias de PCR, de todos los pacientes del estudio, entre los subgrupos de pacientes según



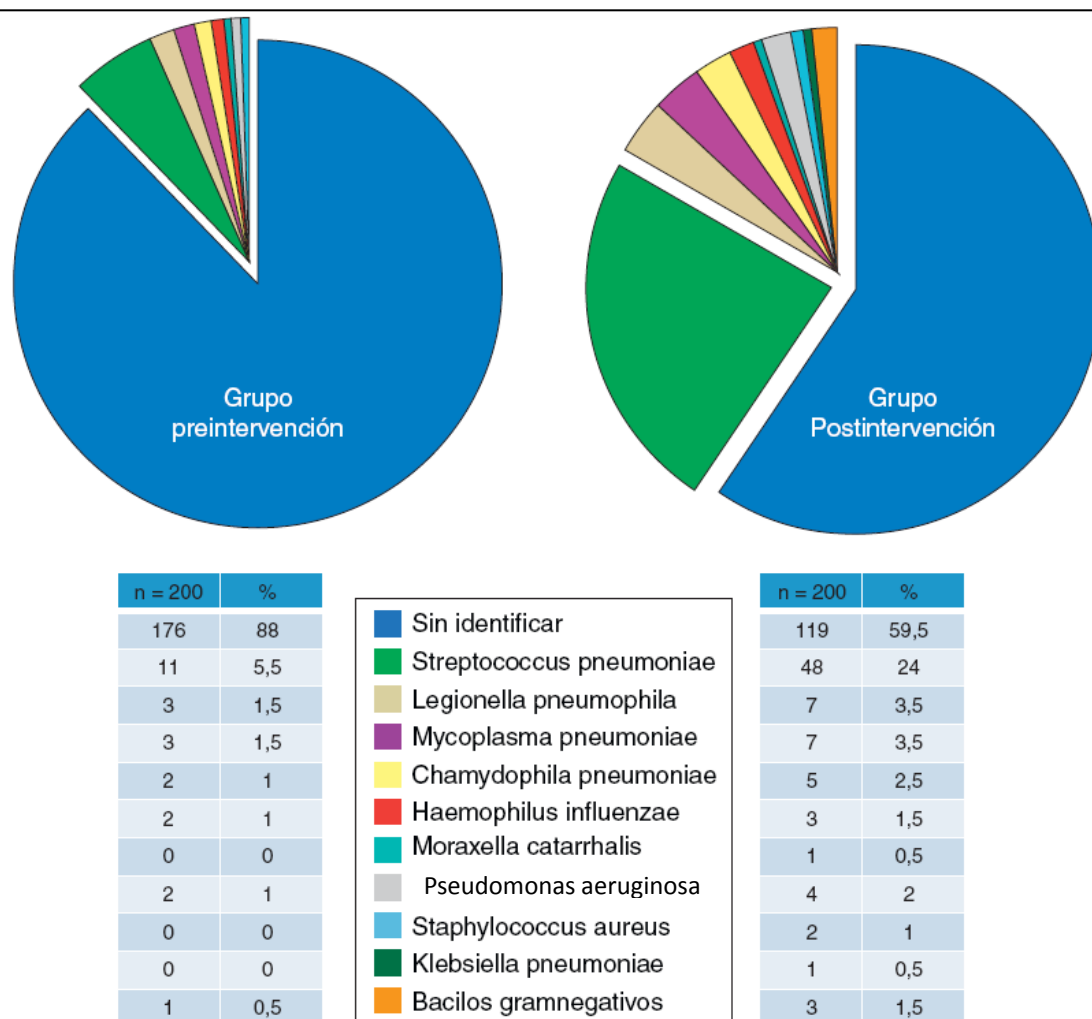
criterios de gravedad clínica se encontró diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) al comparar los pacientes sin S con los que cumplían criterios de S ( $p = 0,028$ ), SG ( $p < 0,001$ ) y SS ( $p = 0,024$ ), así como entre los enfermos con S y SG ( $p = 0,011$ ), aunque no se encontraron al comparar los pacientes con SS con los que presentaron S y SG ( $p > 0,05$ ). De la misma manera, al valorar las medias de PCT se encontraron diferencias ( $p < 0,05$ ) entre los pacientes sin S con los que presentaban SG ( $p = 0,042$ ) y SS ( $p < 0,001$ ), entre los pacientes con S con los subgrupos de SG ( $p = 0,017$ ) y SS ( $p < 0,001$ ), y entre los pacientes con SG con los SS ( $p < 0,001$ ). Además, en el conjunto de pacientes se comprobó la existencia de relación ( $p < 0,05$ ) entre la solicitud de biomarcadores con la administración precoz ( $< 4$  h) del antimicrobiano en el SU (82,6% vs 48,2%), con la elección de pauta antibiótica adecuada (66,5% vs 88,5%), con la decisión acertada de destino del paciente (89,3% vs 69,8%), con la solicitud de la analítica adecuada (92,2% vs 63,5%) y con la solicitud acertada de estudios microbiológicos (86,2% vs 61,2%). En la tabla 4 se muestran las asociaciones encontradas entre los niveles de biomarcadores y la consecución de diagnóstico microbiológico y la mortalidad intrahospitalaria y global a los 30 días.

Existe una evidente diferencia entre el Gpre y el Gpos, en todos los casos con  $p < 0,001$ , y diferencias entre el 22 y el 60% en las variables de actuación con el antibiótico en el SU que pueden cambiar e influir en el desarrollo, la evolución y el pronóstico de los pacientes con NAC (tabla 5). La administración del antibiótico en el SU, la administración precoz en las primeras 4 h, la elección adecuada de la pauta y su posología, y la administración de antibiótico precoz y sueroterapia en los casos de SG y SS en el SU fueron mayores en el Gpos. Y por el contrario, los pacientes a los que se les cambió la pauta inicial de antibiótico tanto en planta o en UCI como en los datos de alta fue significativamente menor en el Gpos (número de casos y porcentajes en la tabla 5). La duración del tiempo de tratamiento antibiótico total en pacientes ingresados fue mayor en el Gpre, tanto globalmente ( $11,84 \pm 3,81$  vs  $10,43 \pm 3,35$  días;  $p < 0,001$ ) como en cada uno de los grupos según el PSI (tabla 5). Lo mismo sucedió con la duración del tratamiento antibiótico intravenoso en el conjunto de pacientes ( $6,76 \pm 4,50$  días en el Gpre vs  $5,76 \pm 3,01$  días en el Gpos;  $p = 0,042$ ) y en los subgrupos según el PSI (resultados en la tabla 5). Tras ajustar por destino del paciente (alta, observación, UCE, planta, UCI o fallecimiento) y grupo según el PSI, la media de la diferencia continuó siendo superior en el Gpre para el tiempo total de utilización de antibiótico (media = 1,6; IC 95%: 1,0 a 2,3 días) y para tiempo de uso intravenoso (media = 1,4; IC 95%: 0,6 a 2,2 días).

**Figura 1**

**Diagnóstico microbiológico confirmado en los casos de neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias en ambos grupos del estudio**

*A. Julián-Jiménez et al / Arch Bronconeumol. 2013;49(6):230–240*



**Figura 1.** Diagnóstico microbiológico.

**Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes atendidos en el SU con NAC**

Características de los pacientes (n=400)	Grupo preprotocolo (n=200)	Grupo posprotocolo (n=200)	p
<b>Demográficos</b>			
Edad media en años ± DE	56,35 ± 21,59	58,10 ± 21,77	0,421
Mediana (rango)	58 (18-99)	60 (18-99)	
Sexo varón	118 (59 %)	122 (61 %)	0,683
Procedencia de residencia	19 (9,5 %)	20 (10 %)	0,866
Toma previa de AB en 72 horas previas	47 (23,5 %)	65 (32,5 %)	0,058
<b>Comorbilidades</b>			
Neoplasia oncohematológica	13 (6,5 %)	12 (6 %)	0,836
Enfermedad hepática	6 (3 %)	11 (5,5 %)	0,215
Enfermedad cardíaca congestiva	26 (13 %)	29 (14,5 %)	0,663
Enfermedad cerebrovascular	17 (8,5 %)	14 (7 %)	0,709
Enfermedad renal	14 (7 %)	14 (7 %)	1
Diabetes	27 (13,5 %)	33 (16,5 %)	0,484
EPOC	30 (15 %)	28 (38 %)	0,352
Número comorbilidades ± DE <sup>a</sup>	0,68 ± 0,80	0,77 ± 0,83	0,732
Mediana (rango)	1 (0-4)	1 (0-4)	
<b>Índice de Charlson ± DE</b>	1,29 ± 1,41	1,31 ± 1,31	0,662
Mediana (rango)	1 (0-6)	1 (0-6)	
Casos con I.C = 0	72 (36 %)	59 (29,5 %)	NS
Casos con I.C = 1	58 (29 %)	75 (37,5 %)	NS
Casos con I.C ≥ 2	70 (35 %)	66 (33 %)	NS
<b>Índice de Charlson ponderado ± DE<sup>b</sup></b>	2,90 ± 2,73	3,05 ± 2,66	0,578
Mediana (rango)	1 (0-10)	1 (0-10)	
Casos con I.C ponderado = 0	54 (27 %)	48 (24 %)	NS
Casos con I.C ponderado = 1	30 (15 %)	30 (15 %)	NS
Casos con I.C ponderado = 2-5	77 (38,5 %)	80 (40 %)	NS
Casos con I.C ponderado ≥ 6	39 (19,5 %)	42 (21 %)	NS
<b>Clínicas y de gravedad</b>			
Confusión-alteración de consciencia	22 (11,2 %)	28 (14,07 %)	0,283
Hipotermia (temperatura < 35°C)	14 (7,29 %)	14 (7,03 %)	0,922
Criterios de sepsis	126 (64,94 %)	137 (68,84 %)	0,412
Criterios de sepsis grave	28 (14,43 %)	43 (21,60 %)	0,068
Criterios de shock séptico	8 (4,12 %)	11 (5,52 %)	0,340
Utilización ventilación mecánica	14 (7,21 %)	22 (10,05 %)	0,222
NACG	43 (21,5 %)	48 (24 %)	0,317
<b>PSI</b>			
Valor PSI Media ± DE	93,10 ± 46,49	100,92 ± 51,15	0,616
Mediana (rango)	85 (17-230)	92,5 (10-268)	
<b>Distribución por grupos de PSI</b>			0,093
PSI I	36 (18 %)	38 (19 %)	NS
PSI II	40 (20 %)	26 (13 %)	NS
PSI III	33 (16,5 %)	34 (17 %)	NS
PSI IV	52 (26 %)	43 (21,5 %)	NS
PSI V	39 (19,5 %)	59 (29,5 %)	0,052

AB: antibiótico; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; I.C: índice de Charlson; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; NACG: neumonía adquirida en la comunidad grave; NS: no significativo o sin muestra suficiente; PSI: Pneumonia Severity Index; SU: servicio de urgencias.

Los porcentajes excluyen los datos perdidos, si los hubiere.

<sup>a</sup> Incluye: neoplasia, Enf. Hepática, Enf. Cardíaca congestiva, Enf. Cerebrovascular, Enf. Renal, diabetes y EPOC.

<sup>b</sup> Índice Charlson ponderado por edad (añade un punto al valor del I. C por cada década a partir de los 50 años).

**Tabla 3**

**Características radiológicas, gasométricas y hallazgos de laboratorio en los pacientes atendidos en el SU con el diagnóstico de NAC**

Características de los pacientes (n=400)	Grupo preprotocolo (n=200)	Grupo posprotocolo (n=200)	p
<b>Radiológicas y gasométricas</b>			
Infiltrado unilobar /multilobar /bilateral	141/ 44/ 15 (70,5% - 22% - 7,5%)	145/ 42/ 13 (72,5% - 21%- 6,5%)	0,885
Derrame pleural	35 (17,5 %)	37 (18,5 %)	0,795
pH arterial < 7,35	23 (11,5 %)	25 (12,5 %)	0,651
PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250	25 (13,81 %)	34 (15,52 %)	0,395
PO <sub>2</sub> < 60 mmHg	75 (37,5 %)	82 (41 %)	0,322
<b>Hallazgos de laboratorio</b>			
Urea > 64 mg/dl o Cr > 1,5 mg/dl	45 (23,43 %)	55 (27,63 %)	0,356
Sodio < 130 mEq/L	15 (7,81 %)	22 (11,05 %)	0,303
Glucemia > 250 mg/dl	22 (11,45 %)	26 (13,06 %)	0,628
Hematocrito < 30%	20 (10,41 %)	16 (8,04 %)	0,485
Leucocitosis >12.000/mm <sup>3</sup> o >10% cayados	114 (59,37 %)	132 (66,33 %)	0,174
Leucopenia < 4.000/mm <sup>3</sup>	28 (14,58 %)	21 (10,55 %)	0,285
Trombopenia < 100.000/mm <sup>3</sup>	27 (14,06 %)	28 (14,07 %)	0,998
<b>Biomarcadores</b>			
Solicitados en el SU	38 (19,28 %)	180 (90 %)	< 0,001
<b>Niveles PCR (mg/l) ± DE</b> (todos los pacientes)	74,82 ± 18,72	58,90 ± 22,01	< 0,001
PCR (mg/l) ± DE en PSI I	68	45,82 ± 24,58	0,383
PCR (mg/l) ± DE en PSI II	54,55 ± 31,34	51,02 ± 18,51	0,751
PCR (mg/l) ± DE en PSI III	69,92 ± 19,69	49,25 ± 16,06	0,004
PCR (mg/l) ± DE en PSI IV	78,69 ± 14,64	66,46 ± 18,28	0,069
PCR (mg/l) ± DE en PSI V	78,34 ± 15,06	70,04 ± 20,11	0,147
<b>Niveles PCT (ng/ml) ± DE</b> (todos los pacientes)	4,89 ± 11,31	2,51 ± 12,88	< 0,001
PCT (ng/ml) ± DE en PSI I	0,88	0,60 ± 0,32	0,416
PCT (ng/ml) ± DE en PSI II	3,31 ± 4,47	1,22 ± 1,47	0,079
PCT (ng/ml) ± DE en PSI III	3,63 ± 2,82	1,31 ± 1,47	0,011
PCT (ng/ml) ± DE en PSI IV	3,79 ± 4,00	1,56 ± 1,31	0,047
PCT (ng/ml) ± DE en PSI V	4,56 ± 3,65	5,16 ± 4,92	0,220

DE: Desviación estándar; NAC: Neumonía adquirida en la comunidad; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PSI: Pneumonia Severity Index; SU: Servicio de urgencias.

Los porcentajes excluyen los datos perdidos, si los hubiere.

**Tabla 4****Relación entre niveles de biomarcadores con el diagnóstico microbiológico y la mortalidad**

	<b>Niveles PCR (mg/L)</b> <b>Media ± DE</b> <b>(p)</b>	<b>Niveles PCT (ng/ml)</b> <b>Media ± DE</b> <b>(p)</b>
Hemocultivos positivos	64,78 ± 20,64	5,53 ± 12,16
Hemocultivos negativos	49,27 ± 23,82 (p<0,001)	1,77 ± 2,98 (p=0,044)
Antigenuria positiva <sup>a</sup>	64,38 ± 20,53	5,49 ± 12,31
Antigenuria negativa	51,93 ± 25,05 (p=0,001)	2,29 ± 3,66 (p=0,075)
Si diagnóstico microbiológico <sup>b</sup>	69,96 ± 20,49	7,12 ± 15,03
No diagnóstico microbiológico	54,83 ± 21,28 (p<0,001)	2,73 ± 4,92 (p=0,003)
Si mortalidad intrahospitalaria	77,02 ± 16,35	12,44 ± 8,53
No mortalidad intrahospitalaria	64,86 ± 17,96 (p=0,022)	2,43 ± 2,31 (p<0,001)
Si mortalidad global a los 30 días	72,97 ± 19,88	16,09 ± 17,48
No mortalidad global a los 30 días	59,84 ± 22,07 (p=0,004)	3,07 ± 8,59 (p<0,001)

DE: desviación estándar; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

<sup>a</sup> Antigenuria positiva para neumococo en 63 casos (94%) y para Legionella en 4 (6%).<sup>b</sup> Considerándose éste ante aislamiento en hemocultivos, cultivo de esputo, antigenuria o por serología cuando la primera muestra se solicitó en el SU y la seroconversión durante el seguimiento.

**Tabla 5**  
**Factores relacionados y manejo de los antibióticos en los pacientes con NAC en el SU**

Factores relacionados	Grupo preprotocolo (n=200)	Grupo posprotocolo (n=200)	p
Administración comprobada de AB <sup>a</sup>	151 (76,26 %)	196 (98,98 %)	<0,001
AB precoz <sup>b</sup> (antes de 4 horas)	85 (44,73 %)	171 (89,06 %)	<0,001
Elección pauta AB adecuada <sup>b</sup>	119 (60,40 %)	190 (95,47 %)	<0,001
Dosis y vías correctas <sup>a</sup>	112 (57,14 %)	190 (95,47 %)	<0,001
Cambio de tratamiento AB en pacientes que ingresan <sup>c</sup>	59 (49,57 %)	14 (10,52 %)	<0,001
Cambio de tratamiento AB en domicilio <sup>d</sup>	25 (34,72 %)	3 (4,54 %)	<0,001
Administración de AB precoz, sueroterapia y solicitud de lactato en los pacientes con SG-SS	10 (31,25 %)	48 (92,30 %)	<0,001
Efectos secundarios atribuidos al AB <sup>e</sup>	18 (6,12 %)	6 (3,03 %)	0,011
Reconsulta en el SU por efectos secundarios atribuidos al AB	11 (14,86 %)	3 (5 %)	0,088
<b>Duración tratamiento</b>			
<b>Tiempo total tratamiento AB (días ± DE)</b>	<b>11,84 ± 3,81</b>	<b>10,43 ± 3,35</b>	<b>&lt;0,001</b>
Por grupo PSI I	10,26 ± 2,14	7,45 ± 1,50	<0,001
PSI II	10,89 ± 2,03	8,77 ± 2,26	<0,001
PSI III	12,42 ± 2,23	9,85 ± 2,19	<0,001
PSI IV	13,23 ± 4,33	11,98 ± 2,61	0,103
PSI V	13,84 ± 5,63	12,39 ± 3,80	0,144
<b>Tiempo AB intravenoso en ingresados (días ± DE)</b>	<b>6,76 ± 4,50</b>	<b>5,76 ± 3,01</b>	<b>0,042</b>
Por grupo PSI III	4,16 ± 1,86	3,62 ± 1,93	0,377
PSI IV	7,57 ± 3,86	5,40 ± 2,49	0,002
PSI V	9,08 ± 5,00	7,30 ± 2,93	0,033

AB: antibiótico; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; SG: sepsis grave; SS: shock séptico; SU: servicio de urgencias.

Los porcentajes excluyen los datos perdidos.

<sup>a</sup> También se encuentran diferencias ( $p < 0,05$ ) entre los subgrupos según grados de PSI entre Gpre y Gpos.

<sup>b</sup> También se encuentran diferencias ( $p < 0,05$ ) entre los subgrupos según grados de PSI y según grados de gravedad clínica (pacientes con sepsis, sepsis grave y shock séptico) entre Gpre y Gpos.

<sup>c</sup> Incluye cualquier cambio de tipo de antimicrobiano y/o su posología en las primeras 48 horas del ingreso en la unidad de corta estancia, en la planta de hospitalización o en la unidad de cuidados intensivos. Esta diferencia es más relevante ( $p < 0,05$ ) en los grupos con PSI IV y V entre el Gpre y Gpos.

<sup>d</sup> Incluye cualquier cambio de tipo de antimicrobiano y su posología en las primeras 72 horas por el médico de atención primaria, urgencias o en consultas externas en los pacientes dados de alta directamente o tras permanecer en observación. Esta diferencia es relevante ( $p < 0,05$ ) en los grupos con PSI I entre el Gpre y Gpos.

<sup>e</sup> Incluye los relacionados en los 30 días tras el diagnóstico en el SU atribuidos al AB (vómitos, diarrea, intolerancia, hepatotoxicidad o nefrotoxicidad, reacciones alérgicas).

### ***Adecuación e inadecuación por grupos***

En cuanto a las decisiones de los MU en relación a actuaciones concretas en torno a la asistencia (tabla 6), hubo diferencias significativas y relevantes (con  $p < 0,001$  y diferencias superiores al 25% en todos los casos) a favor del Gpos en cuanto a la solicitud adecuada de analítica y de estudios microbiológicos (hemocultivos, antigenuria, cultivo de esputo). Así mismo, mientras que en el Gpre se alcanzó el diagnóstico microbiológico en el 12% de los casos, la cifra correspondiente en el Gpos fue del 45,5% ( $p < 0,001$ ). También hubo mayor número de cambios de decisiones (pautas o destino del paciente) tras interpretar los biomarcadores en el Gpos (10,81% vs 26,11%;  $p = 0,052$ ). Finalmente, es llamativo que en el 12,56% de los pacientes del Gpre no se reflejara la saturación de  $O_2$  frente al 2% en el Gpos ( $p = 0,022$ ), siendo más evidente ( $p = 0,010$ ) al compararlo en el subgrupo de PSI I (27,8% vs 2,6%).

El alta directa desde el SU fue mayor en el Gpre, mientras que en el Gpos se decidió en más ocasiones dejar al paciente en observación y hubo mayor tasa de ingresos en la UCI desde el SU (valores en la tabla 7). El 35% de los pacientes del Gpre tuvo un destino inicial inapropiado (alta improcedente o ingreso inadecuado) por el 3,6% del Gpos ( $p < 0,001$ ) (tabla 7). También fue superior en el grupo Gpos la adecuación del destino del paciente desde el SU, juzgada según las recomendaciones del PSI y de los criterios adicionales señalados en la tabla 1 (64,5% vs 96,5%;  $p < 0,001$ ). De hecho, disminuyeron las «altas improcedentes» de los grupos PSI IV-V del 35,5% (Gpre) al 2% (Gpos) ( $p < 0,001$ ) y los ingresos o altas inadecuados de los grupos PSI I-III del 44 al 5,1% ( $p < 0,001$ ). Por otro lado, tanto la revisión del paciente a las 24-72 h del alta como la comprobación de la resolución clínica y radiológica a las 3-6 semanas fue significativamente mayor en el Gpos ( $p < 0,01$ ), mientras que el número de reconsultas en el SU tras el alta inicial fue menor en el Gpos ( $p = 0,01$ ).

**Tabla 6****Factores relacionados con la adecuación de la atención de los pacientes con NAC en el SU**

Variables de asistencia (n=400)	Grupo preprotocolo (n=200)	Grupo posprotocolo (n=200)	p
Pulsioximetría en el SU: No realizada/ SatO <sub>2</sub> > 90%/ SatO <sub>2</sub> <90%	25/101/74 12,56 % - 50,5 % - 37 %	4/116/80 2 % - 58 % - 40 %	0,022
Cambio de decisiones en SU tras interpretar los valores de BM cuando se solicitaron <sup>a</sup>	4 (10,81 %)	41 (26,11 %)	0,052
Solicitud adecuada de analítica	130 (65,65 %)	184 (92 %)	<0,001
Solicitud adecuada de pruebas microbiológicas	117 (58,58 %)	183 (91,5 %)	<0,001
Solicitud de hemocultivos	98 (49,49 %)	157 (78,5 %)	<0,001
Solicitud de antigenuria <sup>b</sup>	94 (47,47 %)	155 (77,5 %)	<0,001
Solicitud de cultivo esputo	20 (10,10 %)	36 (18 %)	<0,001
Consecución de diagnóstico microbiológico <sup>c</sup>	24 (12 %)	81 (40,5 %)	<0,001

BM: biomarcadores; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; SU: servicio de urgencias.

Los porcentajes excluyen los datos perdidos

<sup>a</sup> Se consideró cuando este hecho quedó reflejado en la historia clínica.<sup>b</sup> Solicitud de antígeno de neumococo y si este fue negativo y/o hubo sospecha epidemiológica de *Legionella*.<sup>c</sup> Por cultivo esputo, hemocultivos, antigenuria y tras diagnóstico serológico final si se solicitó en el SU la primera muestra.



**Tabla 7**

**Factores indicadores de evolución y destino de los pacientes diagnosticados de NAC en el SU**

Variables de destino y evolución (n=400)	Grupo preprotocolo (n=200)	Grupo posprotocolo (n=200)	p
<b>Destino inicial del paciente desde el SU</b>			0,001
Alta	73 (36,5 %)	39 (19,5 %)	<0,001
Observación y alta	18 (9 %)	32 (16 %)	0,033
UCE	24 (12 %)	27 (13,5 %)	NS
Planta de hospitalización	73 (36,5 %)	75 (37,5 %)	NS
UCI	12 (6 %)	24 (12 %)	0,020
Muerte en el SU	0 (0 %)	3 (1,5 %)	NS
<b>Destino adecuado del paciente según PSI y criterios adicionales <sup>a,b</sup></b>	129 (64,5 %)	190 (96,5 %)	<0,001
Decisión adecuada grupo PSI IV-V	68 (74,4 %)	97 (98 %)	<0,001
Decisión adecuada grupo PSI I-III	61 (56 %)	93 (94,9 %)	<0,001
<b>Revisión del paciente a las 24-72 horas</b>	39 (69,64 %)	63 (95,45 %)	<0,001
<b>Comprobación resolución a las 3-6 semanas</b>	87 (62,2 %)	164 (91,6 %)	0,001
<b>Reconsulta en el SU en los 30 días tras el alta motivado por la NAC</b>	22 (28,57 %)	3 (4,5 %)	0,01
<b>Ingreso tras la consulta del paciente</b>	13 (63,63 %)	2 (66,66 %)	0,180
<b>Tiempos en hospitalización (n=400)</b>			
<b>Estancia en días ± DE</b>	8,73 ± 5,49	7,59 ± 3,97	0,01
Días ± DE por grupo PSI			
PSI I	1,60 ± 0,89	1,50 ± 0,70	0,895
PSI II	3,10 ± 2,33	4,60 ± 3,30	0,256
PSI III	6,15 ± 2,92	4,62 ± 2,35	0,072
PSI IV	10,06 ± 4,81	7,57 ± 3,56	0,007
PSI V	10,97 ± 6,10	9,46 ± 3,77	0,149
<b>Estabilización días ± DE<sup>c</sup></b>	3,45 ± 1,40	3,08 ± 1,41	0,027
Días ± DE por grupo PSI			
PSI I	2,40 ± 1,04	1,94 ± 0,62	0,053
PSI II	2,64 ± 1,02	2,28 ± 0,89	0,178
PSI III	3,24 ± 0,87	2,50 ± 0,84	0,002
PSI IV	4,31 ± 1,32	3,48 ± 1,06	0,003
PSI V	4,92 ± 1,03	4,61 ± 1,40	0,459

AB: antibiótico; IC: intervalo de confianza; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; NS: no significativo o no procedente; OR: odds ratio; SG: sepsis grave; SS: shock séptico; SU: servicio de urgencias; UCE: unidad de corta estancia; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Los porcentajes excluyen los datos perdidos

<sup>a</sup> Se tienen en cuenta además del PSI y los criterios adicionales reflejados en la tabla 1, la valoración o juicio clínico argumentado del médico de urgencias.

<sup>b</sup> También se encuentran diferencias ( $p < 0,05$ ) entre todos los subgrupos según grados de PSI entre Gpre y Gpos.

<sup>c</sup> Según criterios de Halm y Teirstein (referencia 26): frecuencia cardíaca  $< 100$  lpm, frecuencia respiratoria  $< 24$  rpm, temperatura  $< 37,2^{\circ}\text{C}$ , presión arterial sistólica  $> 90$  mmHg, saturación  $\text{O}_2 > 90\%$ , buen nivel de consciencia y tolerancia a la vía oral.

### **Resultados y mortalidad**

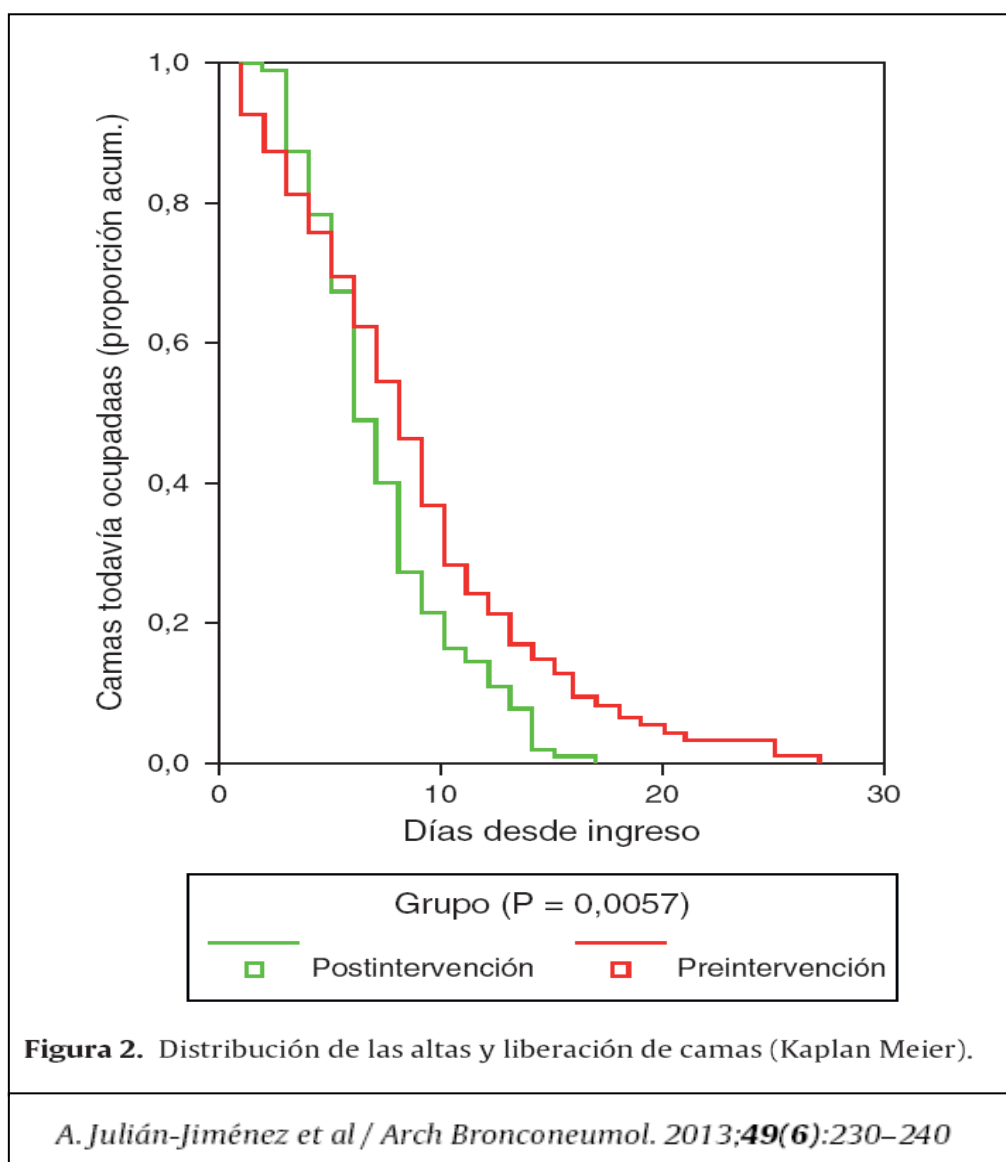
En relación con los tiempos de estancia hospitalaria y de consecución de la estabilización clínica según los criterios de Halm y Teirstein<sup>26</sup>, los resultados se señalan en la tabla 7. La mediana del tiempo hasta la consecución de la estabilización clínica entre los pacientes ingresados en la UCE y planta o en observación fue significativamente superior en el Gpre (4 días; IC 95%: 3,6 a 4,4 días) que en el Gpos (3 días; IC 95%: 2,7 a 3,3 días). Tras ajustar por grupo según el PSI o por lugar de destino (alta, observación, UCE, planta o UCI), este resultado se mantuvo. Se encontraron diferencias entre el Gpre y el Gpos, siendo globalmente mayor el tiempo de estancia hospitalaria en el Gpre ( $8,73 \pm 5,49$  vs  $7,59 \pm 3,97$  días,  $p = 0,01$ ). Tras ajustar por grupo de PSI y por destino del paciente (alta, observación, UCE, planta o UCI), la diferencia se mantuvo ( $p = 0,011$ ). De los datos encontrados derivados de la estancia hospitalaria cabe significar (fig. 2) que mientras en la primera fase el tiempo necesario para que consiguieran el alta el 50% de los pacientes ingresados en planta o UCE fue de 9 días (IC 95%: 8 a 10 días), en el Gpos la cifra correspondiente fue de 7 días (IC 95%: 6 a 8 días); así mismo, se necesitaron 8 días (IC 95%: 7-9) en el Gpre y 11 días (IC 95%: 9-13) en el Gpos para que fueran dados de alta el 75% de los pacientes. Tras controlar por grupo PSI y por lugar de ingreso, estas diferencias no se modificaron apreciablemente.

Los datos de mortalidad cruda se exponen en la tabla 8. No se encuentran diferencias significativas entre el Gpre y Gpos en relación con la mortalidad en los pacientes dados de alta (1,1% vs 0%,  $p = 1$ ) ni en los ingresados en la UCI, aunque esta fue mayor en los casos del Gpre frente al Gpos (38,5% vs 25%,  $p = 0,306$ ). Pero sí existieron en la mortalidad intrahospitalaria (20% vs 6,60%,  $p = 0,004$ ) y en la mortalidad global a los 30 días (15% vs 8,5%,  $p = 0,044$ ). Los resultados en función del grupo de PSI se reflejan en la tabla 8. Además se encontró que la elección de la pauta incorrecta de antibiótico en el SU frente a la correcta se relacionó tanto con la mortalidad intrahospitalaria ( $p = 0,004$ ) como con la mortalidad global a los 30 días ( $p = 0,008$ ). Por otro lado, la administración precoz del antibiótico en el SU se relacionó con una menor mortalidad global a los 30 días (31,7% vs 15,3%, con  $p = 0,068$ ). Finalmente, al comparar entre el Gpre y Gpos la mortalidad intrahospitalaria controlada por las covariables relacionadas (edad, número de comorbilidades, índice de Charlson, grupo PSI y existencia de criterios de S, SG o SS) se mantuvo la diferencia significativa, con  $p = 0,002$  y OR: 0,191 (IC 95%: 0,067-0,545). Y de la misma forma para la mortalidad global a los 30 días ajustada por las covariables relacionadas

(edad, número de comorbilidades, índice de Charlson, grupo PSI y existencia de criterios de S, SG o SS) también se encontró la persistencia de diferencias, con  $p = 0,001$  y OR: 0,270 (IC 95%: 0,123-0,590).

**Figura 2**

**Distribución de las altas y liberación de camas (Kaplan Meier)**



**Tabla 8**  
**Mortalidad de los pacientes con NAC tras ser vistos en el SU**

<b>Mortalidad (n=400)</b>	<b>Grupo preprotocolo (n=200)</b>	<b>Grupo posprotocolo (n=200)</b>	<b>p</b>
<b>Mortalidad en los dados de alta</b>	1 (1,1 %)	0 (0 %)	1
Según grupo PSI:			
I	0 %	0 %	NS
II	0 %	0 %	NS
III	0 %	0 %	NS
IV	0 %	0 %	NS
V	33 %	0 %	NS
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>	20 (20 %)	7 (6,60 %)	0,004
Según grupo PSI:			
I	0 %	0 %	NS
II	10 %	0 %	NS
III	0 %	0 %	NS
IV	12,8 %	2,6 %	0,022
V	45,2 %	14,6 %	0,007
<b>Mortalidad en ingresados en UCI</b>	5 (38,5 %)	6 (25 %)	0,306
Según grupo PSI:			
I	0 %	0 %	NS
II	0 %	0 %	NS
III	0 %	100 %	NS
IV	28,6 %	0 %	0,470
V	60 %	33,3 %	0,343
<b>Mortalidad global a los 30 días</b>	30 (15 %)	17 (8,5 %)	0,044
Según grupo PSI:			
I	0 %	0 %	NS
II	2,5 %	0 %	NS
III	0 %	0 %	NS
IV	17,3 %	2,3 %	0,020
V	51,3 %	27,1 %	0,019

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; NS: no significativo o no procedente por falta de muestra;  
 PSI: *Pneumonia Severity Index*; SU: servicio de urgencias; UCI: unidad de cuidados intensivos.



## DISCUSIÓN

La implementación de una GPC en un SU que incluya biomarcadores de inflamación e infección puede convertirse en una eficaz herramienta para, en primer lugar, disminuir la variabilidad de las decisiones más importantes que debe tomar el médico al atender a un paciente con NAC, como son la solicitud de estudios analíticos y microbiológicos, la administración del tratamiento adecuado precoz y la decisión de alta-ingreso (el cuándo) y el lugar apropiado (el dónde). Y, en segundo lugar, para mejorar la mortalidad global del proceso, disminuir la incidencia de altas improcedentes e ingresos inadecuados (y sus consecuencias) y reducir el tiempo necesario para conseguir la estabilización clínica y, por consiguiente, disminuir la estancia hospitalaria. Podemos decir que nuestra intervención resultó efectiva para el paciente y eficiente para el sistema al encontrar en todos los indicadores comentados un cambio positivo significativo entre el Gpre y el Gpos o, al menos, con cierta magnitud de sus efectos, reforzando lo publicado anteriormente<sup>17</sup>. En este sentido coincidimos con Capelastegui et al.<sup>13</sup>, que en un estudio pionero, tras implantar una GPC en su hospital, publicaron una reducción de los tiempos de tratamiento antibiótico (global 1,5 días e intravenoso 1,3 días), de la estancia hospitalaria (1,8 días) y de la inadecuación de la pauta antibiótica elegida (del 28,6 al 11,8%). Además, también encontraron una reducción de la mortalidad intrahospitalaria (OR: 2,46; IC 95%: 1,37-4,41) y de la global a los 30 días (OR: 2,14; IC 95%: 1,23-3,72). Son resultados muy similares a los nuestros, aunque hay que señalar 2 aspectos fundamentales diferenciales del estudio de Capelastegui et al.: contaron con un grupo control externo de otros centros y solo se incluyó a los pacientes ingresados. Blasi et al.<sup>14</sup> demostraron en un estudio italiano sobre pacientes hospitalizados, con porcentajes y valores muy superponibles a los nuestros, que si bien el seguimiento de la GPC para la NAC de sus médicos era muy escaso (33%), como ocurría en nuestro SU, la eficacia de la misma fue evidente al reducir la mortalidad (OR: 0,77; IC 95%: 0,51-0,98) y al aumentar la elección adecuada de la pauta antibiótica, hecho que se identificó como uno de los factores más relevantes relacionados con la reducción de la mortalidad (del 9,1 al 5,7%). En nuestro estudio también encontramos que la elección de la pauta incorrecta de antibiótico en el SU se relacionó tanto con la mortalidad intrahospitalaria ( $p = 0,004$ ) como con la global a los 30 días ( $p = 0,008$ ). Por otro lado, la administración precoz del antibiótico en el SU, aunque se relaciona con una menor mortalidad tanto intrahospitalaria como global a los 30 días (31,7% vs 15,3%), no lo hace con

significación estadística pero tiene un efecto marcado. Dambrava et al.<sup>27</sup>, en un estudio de 780 pacientes hospitalizados con NAC comprobaron que existían diferencias entre la mortalidad según hubiera o no adherencia al antibiótico recomendado por la GPC utilizada en su centro (3% vs 10,6%); esta reducción es proporcionalmente comparable a la que nosotros hemos podido observar (8,5% vs 15%). Estos datos nos reafirman la importancia de administrar de forma precoz el antibiótico adecuado en el pronóstico de la NAC como nos indican las propias GPC<sup>1,2,6,12</sup>. Más allá de estas afirmaciones, Dean et al.<sup>16</sup> llegaron a «cuantificar» el impacto de la implantación de una GPC para el manejo de la NAC, de forma que comunicaron que un incremento del 10% de uso de GPC entre los médicos se asoció con un descenso de la mortalidad (OR: 0,92; IC 95%: 0,87-0,98,  $p = 0,007$ ), por lo que aunque solo una parte de los médicos se sumen al seguimiento de la GPC, el impacto beneficioso de la misma se conseguirá y el esfuerzo de la intervención estará compensado. Queda por dilucidar el efecto positivo de la aplicación de las GPC en la mortalidad a largo plazo, ya que hasta el momento se sabe que los pacientes ingresados por NAC tras 1-5 años presentan una mortalidad mayor de la esperada y frecuentes complicaciones cardiovasculares graves<sup>28</sup>, y que diversos marcadores biológicos relacionados con la inflamación y con la patología vascular están elevados en los pacientes con NAC con peor pronóstico a corto y a largo plazo<sup>29-33</sup>. Precisamente la inclusión de los biomarcadores (PCR y PCT) como elementos complementarios a las escalas pronósticas de gravedad (PSI y/o CURB-65)<sup>8,30</sup>, como predictores de bacteriemia<sup>34</sup> y de mortalidad<sup>30-32</sup> en la NAC e incluso para predecir etiología bacteriana<sup>35</sup>, cada día es más habitual en los SU. En nuestro estudio incluimos de forma arbitraria un valor de PCT > 1 ng/ml como criterio adicional de necesidad de ingreso (o al menos de seguimiento en observación), extracción de hemocultivos y administración precoz de antibiótico, debido a la probabilidad de bacteriemia y progresión a SG o SS que tendrían los pacientes según las recomendaciones de distintos autores<sup>29,34</sup>. Los resultados de nuestro estudio confirmaron que los valores elevados de los biomarcadores (y especialmente la PCT) se asociaron con el hallazgo de bacteriemia, con encontrar antigenuria positiva y/o diagnóstico microbiológico confirmado y con la mortalidad, siendo significativamente mayores ( $p < 0,05$ ) cuando la PCT es superior a 2 ng/ml. Por ello, y de acuerdo con otros autores<sup>29,34</sup>, pensamos que estaría indicado en un enfermo con NAC y con PCT > 0,5 ng/ml valorar la extracción de hemocultivos, la administración del antibiótico de forma precoz y tener este dato en consideración al realizar la valoración pronóstica con el PSI o CURB-65.

La decisión de ingresar o no al paciente determinará tanto la solicitud de estudios complementarios como el tipo de tratamiento y, por consiguiente, el pronóstico y la evolución del paciente, según ésta haya sido o no acertada. Por ello es fundamental disminuir las altas improcedentes y los ingresos no justificados. Es conocido que la implantación rutinaria en un SU de una GPC que incorpore el PSI origina una disminución del porcentaje de ingresos no justificados, además de una mayor adecuación del lugar de tratamiento (ambulatorio u hospitalario) y de la adecuación y precocidad del tratamiento antibiótico<sup>18,36</sup>. La variabilidad del porcentaje de ingresos entre distintos centros y médicos es muy grande<sup>3,4</sup> cuando no se sigue una GPC, e incluso cuando la adherencia es alta, ante la existencia de criterios o razones no contempladas en el PSI. Aujesky et al.<sup>20</sup>, en un estudio realizado en 12 SU con alto seguimiento de una GPC con la escala PSI, encontraron que el 37,4% de los pacientes con PSI I-III fueron ingresados y el 3,2% de los casos con PSI IV-V fueron dados de alta. En este sentido, Labarere et al.<sup>37</sup> también observaron que el 44,7% de los pacientes de bajo riesgo (PSI I-III) eran ingresados, y de estos el 20% no tenían justificación o algún criterio para haberlo hecho. En otro estudio reciente<sup>38</sup>, para valorar la adecuación de los ingresos hospitalarios por NAC, se comprobó una menor proporción de ingresos inadecuados (6,07%) en el grupo de bajo riesgo (PSI I-III) pero una gran proporción de altas improcedentes (según el PSI y criterios adicionales) que llegó al 32,89%. En nuestro estudio la elección de destino inicial inadecuado disminuyó significativamente en el Gpos (del 35,5 al 3,5%,  $p < 0,001$ ). Para los pacientes con PSI I-III observamos, como en el estudio de Hinojosa Mena-Bernal et al.<sup>38</sup>, que la inadecuación se debió en su mayoría a las altas improcedentes (al existir alguno de los criterios adicionales comentados en la tabla 1 que no se tuvieron en consideración) más que a ingresos inapropiados de pacientes con PSI I-III. Es decir, que se producía una infraestimación de la necesidad de ingreso desde el SU. Pensamos que la mejora de la adecuación de la decisión de alta o ingreso en nuestro estudio se debió a varios factores: el alta directa desde el SU fue mayor en el Gpre (36,5% vs 19,5%,  $p < 0,001$ ), en el Gpos se decidió en más ocasiones dejar al paciente en observación (9% vs 16%,  $p = 0,033$ ) y la existencia de PCT  $> 1$  ng/ml fue el criterio que cambió la decisión de alta a ingreso en el 26% de los pacientes con PSI I-III (al asumir una importante respuesta inflamatoria, probabilidad de bacteriemia elevada o existencia de criterios de S).

La implantación de la GPC también tiene implicaciones para el sistema. Además de evitar ingresos innecesarios y sus costes derivados<sup>9</sup>, se consigue una reducción de la estancia



hospitalaria y del tiempo de tratamiento antibiótico<sup>13</sup>, como comprobamos también en nuestro estudio (1,14 y 1,41 días, respectivamente). Otro dato aportado por nuestro trabajo es la reducción del tiempo de estabilización clínica (0,37 días), que como hemos visto se relaciona con la administración precoz del antibiótico en el SU y con la liberación de camas hospitalarias más rápida, lo que para los nuevos pacientes con NAC que esperan para ingresar en nuestros SU frecuentemente saturados resultará también beneficioso<sup>39</sup>.

Aunque son varias las debilidades del estudio, creemos que éste refleja fielmente el cambio de manejo y la mejora de la atención global al paciente con NAC en nuestro SU. Pero hay que señalar como limitaciones del mismo su carácter unicéntrico y no tener un grupo comparador externo, y que la muestra en determinadas comparaciones realizadas resultó escasa, sobre todo cuando se trataba de establecer comparaciones entre subgrupos según el PSI o de gravedad clínica (S-SG-SS). También hay que considerar que los MU en los 2 grupos no fueron los mismos (existió un cambio estimado del 40% entre residentes y plantilla propia), por lo que podría producirse un sesgo según la experiencia y la adherencia a la GPC de unos y otros. Tampoco el periodo de recogida de casos fue un año natural para ambos grupos (lo que eliminaría una posible variación etiológica según la estacionalidad), aunque, como hemos visto, no hubo diferencias significativas en los diagnósticos encontrados. Y aunque la GPC tenía los mismos criterios para todos, la valoración de todos los puntos por 2 colaboradores externos independientes (pese a que se excluyeron los casos en los que existían discrepancias) puede incluir siempre algún componente subjetivo. Por otro lado, el estudio no recoge el tiempo de evolución de la clínica de la NAC, lo que podía ser un factor que modificase algunos valores y la interpretación de los biomarcadores. A pesar de estas limitaciones, creemos que este estudio puede servir de referencia y ejemplo de cómo mejorar la atención para el conjunto de los pacientes que acuden al SU con NAC y, quizás, favorecer que quienes no lo hacen superen las barreras que llevan a los clínicos a no adherirse a las GPC<sup>40,41</sup>. Para futuras investigaciones queda la pregunta de si el efecto positivo tras la implantación de la GPC perdurará o serán necesarias nuevas intervenciones y reforzar la misma<sup>15</sup>.

En conclusión, la implementación de la GPC SEMES-SEPAR de 2008, que recomienda el uso del PSI y los biomarcadores, mejoró de forma significativa el proceso asistencial de la NAC en nuestro SU, siendo beneficiosa para los enfermos y para el sistema al lograr disminuir la mortalidad intrahospitalaria y global a los 30 días consiguiendo una mayor adecuación de las decisiones de destino del paciente, de la solicitud de estudios indicados y

de la administración del tratamiento antibiótico precoz y adecuado. Todo ello disminuyendo el tiempo necesario para la estabilización clínica del paciente y el de estancia hospitalaria.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

### **Agradecimientos**

A Sancho Rodríguez Villar y a los Servicios de Admisión-Documentación y Microbiología del Complejo Hospitalario de Toledo por su ayuda en la recogida de datos y en la elaboración de este manuscrito. A todos los médicos que con su adhesión voluntaria a la GPC hicieron posible este estudio.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Julián-Jiménez A, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya MS, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. Monografías de Emergencias. 2009;3:1-21.
2. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2010;46:543-58.
3. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:757-62.
4. Labarere J, Stone RA, Obrosky DS, Yealy DM, Meehan TP, Fine JM, et al. Comparison of outcomes for low-risk outpatients and inpatients with pneumonia. A propensity-adjusted analysis. Chest. 2007;131:480-8.
5. Julián-Jiménez A. ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? Emergencias. 2011;23:161-3.
6. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell D, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007;44 Suppl 2:S27-72.
7. Rodríguez de Castro F. Influencia de la especialidad en el manejo de la neumonía hospitalizada. Arch Bronconeumol. 2005;41:297-9.
8. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Candel González FJ. ¿Cuándo, dónde y cómo ingresar al paciente con neumonía adquirida en la comunidad? Rev Clin Esp. 2013;213:99-107.
9. González-Moraleja J, Sesma P, González C, López ME, García FJ, Álvarez-Sala JL. ¿Cuál es el coste de las neumonías que ingresamos inadecuadamente? Arch Bronconeumol. 1999;35:312-6.
10. Ewig S, Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency: time for an aggressive intervention to lower mortality. Eur Respir J. 2011;38:253-60.
11. Jiménez Fábrega X, Espila Etxeberria JL, Gallardo Meno J. Códigos de activación: pasado, presente y futuro en España. Emergencias. 2011;23:311-8.
12. González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31:173-80.
13. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Ortega M, Idoiaga I, et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design. Clin Infect Dis. 2004;39:955-63.
14. Blasi F, Iori I, Bulfoni A, Corrao S, Costantino S, Legnani D. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments? Eur Respir J. 2008;32:902-10.

15. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Sañudo C, Bilbao A. Evaluación de la práctica clínica en los pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad durante un periodo de 4 años. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:283–9.
16. Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, Silver MP, Snow GL, Hale D. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. *Chest*. 2006;130:794–9.
17. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Laín N. ¿Es posible mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias? *Arch Bronconeumol*. 2010;46:445–50.
18. Delgado M, Álvarez MM, Carrascosa I, Rodríguez-Velasco M, Barrios JL, Canut A. Uso rutinario del Pneumonia Severity Index en el servicio de urgencias: efecto sobre indicadores de proceso y resultado en neumonía adquirida en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:289-97.
19. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282:1458–65.
20. Aujesky D, McCausland JB, Whittle J, Scott D, Yealy DM, Fine MJ. Reasons why emergency department providers do not rely on the Pneumonia Severity Index to determine the initial site of treatment for patients with pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2009;49:e100–8.
21. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderias L, et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR-SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2005;41:272–89.
22. Julián Jiménez A, Menéndez Villanueva R, Aspa Marco FJ, Candel González FJ, Dorca Sagatal J, González del Castillo J. Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Madrid: Edicomplet; 2008 [consultado 23 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.infurgsems.org/noticias/archivos/9508243085512473.pdf>
23. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243–50.
24. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530–8.
25. Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying pronostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373–83.
26. Halm EA, Teirstein AS. Management of community acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2002;347:2039–45.
27. Dambrava PG, Torres A, Vallés X, Mensa J, Marcos MA, Peñarroya G, et al. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *Eur Respir J*. 2008;32:892–901.

28. Aspa J. Neumonía adquirida en la comunidad, el futuro en el presente: complicaciones cardiovasculares y vacunas conjugadas. Arch Bronconeumol. 2012;48:347-8.
29. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. Emergencias. 2012;24:348-56.
30. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. Thorax. 2009;64:587-91.
31. Lacoma A, Rodríguez N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Andreo F, Ramírez A, et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31:825-33.
32. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Crit Care. 2010;14:203.
33. Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? Emergencias. 2012;24:343-5.
34. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. Chest. 2010;138:121-9.
35. Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SS, Leung W, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007;59:131-6.
36. Renaud B, Coma E, Labarere J, Hayon J, Roy PM, Boureaux H, et al. Routine use of the pneumonia severity index for guiding the site-of-treatment decision of patients with pneumonia in the emergency department: a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. Clin Infect Dis. 2007;44:41-9.
37. Labarere J, Stone RA, Obrosky DS, Yealy DM, Meehan TP, Auble TE, et al. Factors associated with the hospitalization of low-risk patients with community acquired pneumonia in a cluster-randomized trial. J Gen Intern Med. 2006;21:745-52.
38. Hinojosa Mena-Bernal J, Hinojosa Mena-Bernal C, González Sarmiento E, Almaraz Gómez A, Martín Santos S, Zapatero Gaviria A. Adecuación de los ingresos y de la asistencia facilitada a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Rev Clin Esp. 2011;211:179-86.
39. Flores CR. La saturación de los servicios de urgencias: una llamada a la unidad. Emergencias. 2011;23:59-64.
40. Llorens P, Murcia-Zaragoza J, Sánchez-Payá J, Laghzaoui F, Reus S, Carratala-Perales JM, et al. Evaluación de un modelo multidisciplinar de hospitalización alternativa a la hospitalización convencional en la neumonía adquirida en la comunidad. Emergencias. 2011;23:167-74.

41. Lugtenberg M, Zegers-van Schaick JM, Westert GP, Burgers JS. Why don't physicians adhere to guideline recommendations in practice? An analysis of barriers among Dutch general practitioners. *Implement Sci.* 2009;4:54.

**5.2.- Julián-Jiménez A, Parejo R, Cuenca-Boy R, Palomo MJ, Laín-Terés N, Lozano-Ancín A. Intervenciones para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad desde el servicio de urgencias. Emergencias. 2013;25:379-92.**



Revista Científica de la Sociedad  
Española de Medicina de Urgencias  
y Emergencias

**EMERGENCIAS**

Capitan Haya, 60, 1º. 28020 MADRID - Tel.: 91 749 95 06 Fax: 91 749 95 07 - E-mail: emergencias@medynet.com

ORIGINAL

## **Intervenciones para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad desde el servicio de urgencias**

**AGUSTÍN JULIÁN-JIMÉNEZ<sup>1</sup>, RAQUEL PAREJO MIGUEZ<sup>2</sup>, RAFAEL CUENA BOY<sup>3</sup>,  
MARÍA JOSÉ PALOMO DE LOS REYES<sup>1</sup>, NATIVIDAD LAÍN TERÉS<sup>1</sup>, AGUSTÍN LOZANO ANCÍN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España. <sup>2</sup>Centro de Salud Pedro Fuerte de Bargas, Toledo, España. <sup>3</sup>Farmacología Clínica, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España.





## RESUMEN:

### INTERVENCIONES PARA MEJORAR EL MANEJO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD DESDE EL SERVICIO DE URGENCIAS

**Objetivos:** Determinar el impacto de distintas intervenciones consistentes en la implantación de una guía de práctica clínica (GPC) en el proceso asistencial de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en un servicio de urgencias (SU), analizar y comparar las decisiones de manejo (alta o ingreso, adecuación y precocidad de la antibioterapia, solicitud de estudios complementarios), los resultados de evolución (tiempo de estabilización clínica, tiempo de estancia hospitalaria, reconsultas en el SU) y la mortalidad, antes y después de las intervenciones y a lo largo de 5 años.

**Métodos:** Estudio prospectivo pre y postintervención realizado desde el 1 enero de 2008 al 31 julio de 2012 en cuatro fases (se evaluaron dos periodos pre-implantación y dos periodos post-implantación de las GPC).

**Resultados:** En los grupos tras la implantación de las GPC y al final del estudio se logró reducir el tiempo hasta la estabilización clínica (0,54 días,  $p < 0,001$ ), la estancia hospitalaria (2,25 días,  $p < 0,001$ ) y la mortalidad intrahospitalaria (de 20% a 4,3%,  $p < 0,001$ ) y la global a los 30 días (de 15% a 5,5%,  $p = 0,003$ ), con un aumento de la administración adecuada y precoz del antibiótico ( $p < 0,001$ ) y una disminución del tiempo de tratamiento antibiótico total (2,25 días,  $p < 0,001$ ) e intravenoso (1,96 días,  $p < 0,001$ ). El uso del Pneumonia Severity Index (PSI) y los biomarcadores ayudaron a mejorar la adecuación de la decisión alta o ingreso ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** Tras cada implementación de una GPC con el uso del PSI y los biomarcadores se mejoró de forma significativa todo el proceso asistencial de la NAC.

**Palabras clave:** Neumonía adquirida en la comunidad. Servicio de Urgencias. Guía de práctica clínica. Biomarcadores. Procalcitonina. Pneumonia Severity Index. Antibiótico. Mortalidad.

## **ABSTRACT:**

### **INTERVENTIONS TO IMPROVE EMERGENCY-DEPARTMENT MANAGEMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA**

**Objectives:** To determine the impact of emergency-department interventions based on clinical practice guidelines for treating community-acquired pneumonia by analyzing and comparing management decisions (discharge vs admission; adequacy and timing of antibiotic treatment; additional tests ordered), results over time (until patient's condition stabilized, duration of hospital stay, emergency department revisits), and mortality (before and after interventions and up to 5 years).

**Methods:** Prospective, pre and postintervention study of cases between January 1, 2008, and July 31, 2012, in 4 phases (2 periods before introduction of interventions and 2 periods afterwards).

**Results:** In the patient groups just after introduction of the guidelines-based interventions and at the end of the study, time until the patient was stabilized decreased (by 0.54 days,  $P<.001$ ), and hospital stay was shorter (by 2.25 days,  $P<.001$ ). Mortality also fell: in-hospital mortality decreased from 20% to 4.3% ( $P<.001$ ), and 30-day mortality decreased from 15% to 5.5%,  $P=.003$ ). Early, adequate use of antibiotics increased, and the total time on antibiotics decreased (by 2.25 days); time on intravenous antibiotics also decreased (by 1.96 days) (all comparisons,  $P<.001$ ). The pneumonia severity index (PSI) and biomarkers were helpful for making decisions to admit or discharge patients ( $P<.001$ ).

**Conclusion:** After implementation of clinical practice guidelines and use of the PSI, the emergency care of patients with community-acquired pneumonia improved.

**Keywords:** Community-acquired pneumonia. Emergency health services. Clinical practice guidelines. Biomarkers. Procalcitonin. Pneumonia Severity Index. Antibiotic. Mortality.

## INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) supone la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en nuestro entorno (8-14% de los casos) y representa la primera causa de sepsis graves (SG) y *shock* séptico (SS) en los servicios de urgencias (SU)<sup>1-3</sup>. En España su incidencia está en torno a los 2-5 casos/1.000 habitantes/año (15-35 casos/1.000 habitantes/año en épocas de epidemia viral, mayores de 65 años y en enfermos crónicos o con hábitos tóxicos)<sup>3-5</sup>. El 75% de todas las NAC confirmadas radiológicamente son atendidas en algún momento de su evolución en los SU, lo que nos señala el papel transcendental del *urgenciólogo* en el manejo inicial de estos procesos, que marcará su evolución y morbilidad<sup>1,3,6</sup>. Por otro lado, se ha comprobado que existe una gran variabilidad en el abordaje y manejo de todos los aspectos diagnóstico-terapéuticos de los pacientes con NAC entre distintos centros y entre los clínicos de un mismo centro<sup>7,8</sup>, y que la aplicación o implantación de una guía de práctica clínica (GPC) mejora la atención, el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con NAC<sup>5,9,10</sup>. El *urgenciólogo* debe tomar en poco tiempo decisiones tan importantes como determinar cuándo y dónde debe ingresar el paciente con NAC y qué cuidados precisan estos enfermos. La adecuación o no de estas decisiones condiciona tanto el pronóstico del paciente como la solicitud de pruebas de laboratorio y estudios microbiológicos, la elección de la pauta antimicrobiana y el uso de recursos sociosanitarios<sup>5,11</sup>. Junto a la decisión de destino del paciente, la administración precoz de la pauta antimicrobiana adecuada y de las medidas de soporte hemodinámico y respiratorio necesarias constituyen los factores más determinantes en la evolución y mortalidad de los pacientes con NAC<sup>12,13</sup>. En nuestra experiencia<sup>5,14</sup>, como en la de otros autores<sup>9,10,15,16</sup>, la implantación de una GPC constituye la principal herramienta para disminuir la variabilidad clínica y mejorar el manejo del proceso de la NAC. Pero, ¿cuánto tiempo dura el efecto beneficioso tras la implantación de la GPC? ¿es igual de beneficiosa para todos los pacientes independientemente de su nivel de gravedad o si son o no ingresados? Tras un estudio preliminar durante el año 2008 en nuestro SU pudimos comprobar que existía una gran variabilidad clínica con una adherencia muy escasa a la GPC recomendada<sup>17</sup>. Ese año se publicó el documento “Manejo de la NAC en los SU”<sup>18</sup> elaborado por un grupo de trabajo compuesto por miembros de la SEMES (Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) y la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) con el objetivo de servir para los urgenciólogos como GPC de la NAC y así dismi-

nir la variabilidad clínica y mejorar el manejo integral de la NAC desde los SU<sup>1</sup>. Tres años después (2011)<sup>19</sup>, se actualizó dicho documento por el grupo de infecciones de SEMES (INFURG-SEMES) según las nuevas recomendaciones nacionales<sup>4</sup> e internacionales<sup>12</sup>, adaptándolo a los SU españoles. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar a lo largo de cinco años el impacto de las intervenciones, con la implementación de las GPC comentadas (SEMES-SEPAR 2008 e INFURG-SEMES 2011), en el proceso asistencial de la NAC, comparar los indicadores de manejo (alta o ingreso, adecuación y precocidad de la antibioterapia, solicitud de estudios complementarios) y de resultados (tiempo de estancia hospitalaria y estabilización clínica, mortalidad, reconsultas en el SU, etc.) antes y después de cada intervención y desde el inicio, año 2008, al término del estudio, año 2012.

## MÉTODO

Estudio observacional, simple ciego y con seguimiento prospectivo pre y postintervención de los pacientes en cuatro fases o grupos (G1, G2, G3 y G4): antes y después de dos intervenciones a lo largo de los cinco años, consistentes en la implantación y/o recuerdo de las GPC “Manejo de la NAC en los SU” (SEMES-SEPAR 2008<sup>18</sup> e INFURG-SEMES 2011<sup>19</sup>) junto con sesiones formativas sobre ellas a todos los *urgenciólogos* y residentes del centro, tal y como se describe más adelante. El estudio siguió la misma metodología y desarrollo que otro anterior<sup>5</sup> realizado sólo con los grupos G1 y G2 con la idea que sirviera de validación y complemento al mismo.

Fue realizado en el Complejo Hospitalario de Toledo, un centro de tercer nivel de 786 camas con un área de referencia de 437.000 personas. El SU disponía de un área de medicina interna atendida por *urgenciólogos* de plantilla propia y residentes de distintas especialidades médicas. Durante los años 2008-2012 se valoraron de media 416-446 urgencias/día y la incidencia de la NAC en pacientes con 15 o más años supuso del 0,62%-0,98% de todos los enfermos vistos en el SU (3,21-4,12 casos/1.000 habitantes/año, respectivamente). Los pacientes con NAC podían ser dados de alta desde el SU (incluía a los que permanecieron en observación hasta 24 horas), ingresar en la unidad de cuidados intensivos (UCI), en la unidad de corta estancia (UCE) cuando se preveía una estancia menor a 72 horas, en planta de neumología, de medicina interna o geriatría y, en menor medida, en otros servicios con especialistas de guardia propios las 24 horas (como nefrología y onco-hematología). El *urgenciólogo* determinaba la decisión de ingreso y el servicio de destino inicial, salvo en el caso de la UCI. El alta desde el SU la determinaba el *urgenciólogo* derivando al paciente a su médico de atención primaria (AP) o a algún especialista según las particularidades de cada paciente. Desde la UCE y la planta de hospitalización convencional normalmente se citaba al paciente en consultas externas de los propios especialistas (medicina interna, neumología, geriatría, etc.).

El periodo del estudio y la población estudiada se realizó con dos colaboradores independientes, *urgenciólogos* con experiencia que participaron en la elaboración de las GPC, y sin conocimiento del resto de médicos. Durante todo el estudio valoraron la elegibilidad inicial de los casos que acudieron al SU desde el 1 de enero de 2008 al 31 de julio de 2012, hasta incluir de forma consecutiva 200 pacientes en cada fase o grupo (G): G1 o preintervención del 1-1-2008 hasta el 30-9-2008; G2 o postintervención del 4-10-2008 hasta 1-8-2009 (desde el 2-8-2009 hasta 1-1-2011 no se incluyeron pacientes periodo de lavado

tras la primera intervención que además coincidió con la pandemia de gripe A H1N1); G3 o previo a la 2ª intervención del 2-1-2011 hasta 15-9-2011; y G4 o posterior a la 2ª intervención del 29-11-2011 hasta 31-7-2012. Para ser incluidos los pacientes debían cumplir los siguientes criterios: tener una edad igual o superior a 15 años y ser diagnosticados de NAC (definida por la existencia de una clínica aguda compatible de tos, disnea, fiebre, dolor torácico pleurítico, alteración del nivel de consciencia, etc., y su demostración radiológica con presencia de infiltrado/s pulmonar/es no conocidos) en el SU por sus médicos responsables. Se excluyeron los pacientes inmunodeprimidos (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, trasplante de víscera sólida, esplenectomía, tratados con 10 mg o más de prednisona al día o equivalentes durante más de 30 días, o tratados con otros agentes inmunodepresores) y los pacientes hospitalizados en los 14 días previos. Los dos colaboradores se encargaron también, de forma ciega para el resto de médicos, de valorar la elegibilidad definitiva, retirando a los pacientes en los que sus médicos responsables no mantuvieron a los 30 días el diagnóstico final de NAC (códigos 481, 482, 483, 485, 486 y 507 de la clasificación internacional de enfermedades 9ª revisión modificación clínica –CIE-9-MC–), y a los que recibieron un diagnóstico final de tuberculosis, así como los casos diagnosticados de etiología viral, gripe, micosis o absceso de pulmón (correspondientes con los códigos 480, 487, 484 y 513 de la CIE-9-MC). Tampoco se incluyó en el estudio a los pacientes que fueron diagnosticados de un segundo episodio de NAC durante todo el periodo. El estudio cumplía las normas éticas de nuestro hospital y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica. El seguimiento de todos los pacientes se realizó a través de la historia clínica informatizada del SU, del hospital y de AP y con consulta telefónica al paciente o familia (previo consentimiento) o a su médico de AP en los casos que se precisó confirmar algún dato.

Las intervenciones del estudio consistían en la implementación de las GPC y la valoración de la adherencia a las mismas. Entre el 1 y el 3 de octubre de 2008 (1ª intervención) y el 15 y el 25 de noviembre de 2011 (2ª intervención) se entregaron las GPC, tanto completas<sup>1,3</sup> como en formato de dípticos<sup>18,19</sup> para llevarlas en la bata, y se impartieron sesiones formativas sobre ellas a todos los *urgenciólogos* y residentes. Se solicitó en ambas ocasiones que todos los médicos en lo sucesivo aplicaran sistemáticamente todas las recomendaciones de las GPC. Además, en la segunda intervención se mostraron los resultados obtenidos tras la primera y cómo se mejoró el manejo de la NAC con ella en nuestro SU. También, y de forma específica, se incluyó formación sobre la utilidad tanto de la apli-

cación sistemática del *Pneumonia Severity Index* (PSI)<sup>16</sup> como de otros criterios adicionales<sup>11</sup> donde se incluyeron los biomarcadores<sup>20,21</sup>. Los dos colaboradores independientes, desconocidos para el resto de los médicos, se encargaron de aplicar los criterios de valoración de los pacientes. Para evaluar y analizar la actuación de los médicos en cada caso se definió como “manejo adecuado” cuando existió coincidencia con cada una de las medidas y tratamientos efectuados con las citadas GPC y “manejo inadecuado” cuando no coincidieron. Esta valoración se realizó independientemente para la solicitud de estudios complementarios desde el SU (de laboratorio, microbiológicos y biomarcadores), para la valoración pronóstica y decisión de destino según el PSI modificado<sup>11</sup> (con los criterios adicionales) y para la elección y administración del tratamiento en el SU.

Se excluyeron los casos en los que existió alguna discrepancia entre los dos evaluadores. Se definió como NAC grave (NACG) y su necesidad de valoración por UCI cuando los pacientes cumplieran un criterio mayor o tres menores según la normativa ATS/IDSA (*American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America*) de 2007<sup>12</sup>. Para valorar la gravedad y el pronóstico de los pacientes con NAC y la decisión de ingreso se utilizó el PSI, cuyos grupos de riesgo se crearon de acuerdo con los propuestos por los autores originales<sup>22</sup> a los que se incluyeron distintos criterios adicionales (tabla 1) (también explicados y transmitidos en todas las sesiones formativas) de acuerdo con las recomendaciones SEMES-SEPAR del 2008 e INFURG- SEMES en el 2011. De esta forma, se consideró que debían ingresar en planta todos los pacientes pertenecientes a los grupos de riesgo PSI IV-V y los pertenecientes a los grupos de riesgo PSI I-III en presencia de alguno de los factores de riesgo o criterios recogidos en la tabla 1.

Se recogieron todas las variables sociodemográficas, clínicas, exploratorias, analíticas y radiológicas incluidas en el PSI<sup>22</sup>, en los criterios de ingreso en UCI del año 2007 de ATS/IDSA<sup>12</sup> y en los criterios de definición de sepsis, SG y SS según la conferencia de expertos de sepsis de 2001<sup>23</sup>. Se calculó el valor y el grado del PSI, del índice de Charlson<sup>24</sup> original y ponderado por la edad y la existencia de sepsis, SG, SS y NACG. A estas variables se añadieron: la toma de tratamiento antimicrobiano previo (durante las 72 horas antes de su consulta en el SU), el perfil del médico responsable (residente, *urgenciólogo*, otro especialista), la existencia de diabetes o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el número de comorbilidades (que incluía las recogidas en el PSI más diabetes y EPOC), la solicitud de analítica indicada según la GPC (incluyendo según protocolo en cada caso hemograma, coagulación, bioquímica y gasometría), la solicitud de estudios micro-



biológicos adecuados según la GPC (hemocultivos, antigenuria en orina, cultivo de esputo), el registro y valor de la pulsioximetría (saturación de O<sub>2</sub>), la solicitud y valores de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), la administración y precocidad (en las primeras 4 horas) del antibiótico, la elección de una pauta antibiótica y una posología adecuadas, el cambio de pauta antibiótica en los pacientes ingresados en las primeras 48 horas o en la pauta domiciliaria en las 72 horas tras el alta, la duración del tratamiento global e intravenoso y la existencia de efectos secundarios y complicaciones. Finalmente, como variables de resultado se incluyeron: la reconsulta en el SU y el reingreso en los 30 días siguientes, los tiempos de estabilización clínica (según los criterios de Halm y Teirstein)<sup>25</sup> y de estancia hospitalaria, la consecución de diagnóstico microbiológico, el destino inicial del paciente (alta, observación, UCE, planta o UCI) y su adecuación, la reevaluación a las 24-72 horas de los pacientes dados de alta, la comprobación de la resolución clínica y radiológica a las 3-6 semanas y la mortalidad en los dados de alta, en los ingresados en planta y en la UCI y la mortalidad global a los 30 días.

**Tabla 1. Criterios adicionales y factores de riesgo que condicionan el ingreso de los pacientes según las recomendaciones de las guías de práctica clínica utilizadas**

<ul style="list-style-type: none"> <li>-Insuficiencia respiratoria con PaO<sub>2</sub> &lt; 60 mmHg o saturación de O<sub>2</sub> por pulsioximetría &lt; 90%.</li> <li>-Evidencia de una comorbilidad de base del paciente descompensada en su visita al SU.</li> <li>-Existencia de derrame pleural (encapsulado o mayor 2 cm en la radiografía de tórax en posición de decúbito lateral).</li> <li>-Afectación radiológica multilobular (≥ 2 lóbulos ipsilaterales o afectación bilateral).</li> <li>-NAC con criterios de sepsis grave o <i>shock</i> séptico.</li> <li>-Gran probabilidad o sospecha fundada de bacteriemia por la situación clínica y/o biomarcadores (si PCR ≥ 90 mg/ml y/o procalcitonina &gt;1 ng/ml).</li> <li>-Existencia de situaciones o factores que impiden el correcto tratamiento domiciliario como intolerancia oral, problemas sociales (paciente dependiente sin cuidador disponible, alteraciones psiquiátricas, etilismo, etc.).</li> <li>-Falta de respuesta al tratamiento antibiótico previo (después de 72 horas de haber iniciado un tratamiento antibiótico adecuado ante la existencia de un empeoramiento clínico o radiológico).</li> </ul>
--

PaO<sub>2</sub>: Presión parcial arterial de oxígeno; SU: servicio de urgencias; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCR: proteína C reactiva.

*Adaptada de la cita 5*

En el análisis estadístico se utilizaron medias y sus desviaciones estándar (DE), rangos, medianas y porcentajes, según procediera, para describir las características demográficas, clínicas, evolutivas y de tratamiento de los pacientes en las cuatro fases. Además, para la estimación de los valores poblacionales se calcularon los límites de los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) de medias y porcentajes. Las comparaciones entre grupos (G1-G4) se realizaron mediante ANOVA con análisis *post hoc* de Tukey y, en su caso, las pruebas robustas de igualdad de las medias (Welch), la prueba t de Student, la U de Mann Whitney y la prueba de ji al cuadrado y el test exacto de Fisher, en función tanto del número de grupos a comparar (dos o más) como del tipo de medición de la variable (escala, ordinal o nominal). Además, al objeto de controlar en lo posible el sesgo de confusión, se ajustó un modelo de regresión logística no condicional. Se utilizaron como variables dependientes la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad a los 30 días y como independientes la fase o grupo (G1-G4), la edad, el número de comorbilidades, el índice de Charlson, el grupo de PSI y la coexistencia de criterios de sepsis, SG y SS (variables que pudieran influir sobre la mortalidad y distribuirse heterogéneamente entre fases). De esta forma, se calcularon los *odds ratio* (OR) de asociación ajustadas entre mortalidad y fase y sus IC 95%. Con la misma finalidad de control de la confusión y mediante el ajuste de un modelo de regresión lineal múltiple, se estudió si la eventual asociación entre la duración del tratamiento anti-biótico global y el intravenoso y el grupo (G1-G4) se mantenía tras controlar por el destino del paciente (alta, observación, UCE, planta o UCI) y grupo de riesgo de PSI. La estimación y comparación entre grupos (G1-G4) del tiempo hasta el fin del ingreso (estancia hospitalaria) y del tiempo hasta la estabilización clínica se hicieron mediante el método de Kaplan-Meier y la prueba *log-rank*. Así mismo, mediante el ajuste de un modelo de riesgos proporcionales de Cox (con estudio de los residuales de Schoenfeld para comparar su aplicabilidad) se estimaron los *hazard ratios* (HR) de estos mismos resultados (fin del ingreso y estabilización clínica) correspondientes a los grupos G2-G4 frente a G1, ajustados por grupo de PSI y destino del paciente. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM-SPSS Statistics 19 para Windows y se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .



## RESULTADOS

Se incluyeron 200 pacientes en cada uno de los grupos (G1-G4) tras excluir, respectivamente, 52, 37, 42 y 29 casos en los que no se confirmó el diagnóstico de NAC durante el seguimiento de acuerdo con los códigos definidos. Del mismo modo, no se incluyeron a 5, 3, 3 y 6 pacientes en los que hubo discrepancias entre los evaluadores al valorar la actuación en el SU. No hubo diferencias significativas en el perfil del médico responsable en el SU (*urgenciólogo/residente/otros especialistas*) entre los 4 grupos con proporciones del 41%-52%-6% vs 42%-54%-3% vs 46%-50%-4% vs 43%-53%-4%, respectivamente,  $p = 0,238$ .

En la Tabla 2 se recogen las características sociodemográficas, clínicas y de gravedad, comorbilidades, cálculo del índice de Charlson original y ponderado y la distribución de todos los enfermos del estudio según la clasificación del PSI. No hubo diferencias entre grupos en la mayoría de las variables y, además, sus magnitudes no parecen relevantes salvo en el caso de la toma de antibióticos en las 72 horas previas, en la mayor proporción de pacientes procedentes de residencia y con EPOC, mayor valor del índice de Charlson y del PSI y más pacientes con criterios de SG en el G4. Tampoco hubo diferencias relevantes entre los grupos en relación a la presentación radiológica (NAC multilobar y/o bilateral y derrame pleural) ni en los parámetros de laboratorio o gasométricos (Tabla 3), salvo en una mayor proporción de pacientes con  $\text{PaO}_2$  inferior a 60 mmHg en el G4 y G3 en relación con G2 y G1 ( $p = 0,010$ ) y mayor proporción de insuficiencia renal e hiponatremia en G4. La confirmación del diagnóstico microbiológico final sí tuvo diferencias significativas entre G1 y G3 con G2 y G4 (12%, 15% 40,5%, y 38,5%, respectivamente,  $p < 0,001$ ), pero la distribución de los patógenos encontrados fue proporcional sin mostrar diferencias relevantes entre los grupos ( $p = 0,12$ ) (Tabla 4).

Como se recoge en la Tabla 3, sí hubo diferencias significativas entre G1-G4 en la solicitud de PCR y/o PCT en el SU (19,3%, 90%, 40% y 93,5%, respectivamente;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, y quizá como consecuencia de su mayor uso en G2 y G4, los niveles de PCR y de PCT fueron inferiores en estos G respecto al G1 para PCR y PCT con  $p < 0,0001$  en ambos casos. En la Tabla 3 puede verse también cómo las diferencias de mayor magnitud de ambos marcadores aparecen en los grupos de PSI III. Al comparar las medias de PCR, de todos los pacientes del estudio, entre los subgrupos de pacientes según criterios de gravedad clínica se encontraron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) al comparar los pacientes sin sepsis con los que cumplían criterios de sepsis, criterios de SG y de SS y existencia o no

de NACG. De la misma manera ( $p < 0,001$ ) al valorar las medias de PCT se encontraron diferencias entre los pacientes con y sin sepsis, SG, SS y NACG. Diferencias significativas también existieron al relacionar los niveles de PCR y PCT con los pacientes según fallecieron o no tanto en planta como en UCI y a los 30 días (Tabla 5). Además, en el conjunto de los pacientes del estudio se comprobó la existencia de relación significativa ( $p < 0,001$ ) entre la solicitud de biomarcadores y la administración precoz ( $< 4$  horas) del antimicrobiano en el SU (81,6% vs 67,8%), con la elección de una pauta antibiótica adecuada (87,8% vs 65,6%), con la decisión acertada de destino del paciente (87,5% vs 71,2%), con la solicitud de la analítica adecuada (92% vs 66,6%) y con la solicitud acertada de estudios microbiológicos (86,8% vs 61,4%), como reflejo del cumplimiento y adherencia a toda GPC.

En relación a la administración y pautas antimicrobianas (Tabla 6) existe una evidente diferencia entre grupos (G1-G4) en todos los casos con  $p < 0,001$  y grandes diferencias proporcionales en las variables que pueden cambiar e influir en el desarrollo, evolución y pronóstico de los pacientes con NAC. La administración del antibiótico en el SU, la administración precoz, la elección adecuada de la pauta y su posología, y la administración de antibiótico precoz con sueroterapia en los casos de SG y SS en el SU fueron mayores en G2 y G4. Y al contrario, los pacientes a los que se les cambió la pauta inicial de antibiótico tanto en planta o en UCI como en los datos de alta fue significativamente menor en los grupos G2 y G4. La duración del tiempo de tratamiento antibiótico total en pacientes ingresados fue mayor en G1 y G3, tanto globalmente [G1:11,8 (3,8), G2: 10,4 (3,3), G3: 11,8 (3,7), G4: 9,6 (3,1) días;  $p < 0,001$ ] como en cada uno de los grupos según el PSI (Tabla 6). Lo mismo sucedió con la duración del tratamiento antibiótico intravenoso en el conjunto de pacientes [G1: 6,8 (4,5), G2: 5,8 (3,0), G3: 7,1 (4,6), G4: 4,8 (2,5) días;  $p < 0,001$ ] y en los subgrupos según PSI (Tabla 6). Tras ajustar por grupo (G1-G4), destino del paciente (alta, observación, UCE, planta o UCI) y grupo según PSI, las diferencias de medias continuaron siendo significativas, de forma que para el G2 el coeficiente respecto al G1 para el tiempo total de utilización de antibiótico [-1,56 días de media (IC95%: -2,63 a -0,50),  $p = 0,004$ ] y para tiempo de uso intravenoso del mismo [-1,37 días (IC95%: -2,15 a -0,55),  $p = 0,001$ ] mantuvieron las diferencias. Y también para el G4 respecto a G1 para el tiempo total de utilización de antibiótico [-2,66 días (IC 95%: -3,70 a -1,63),  $p < 0,001$ ] y con tiempo de uso intravenoso del antibiótico [-2,25 días (IC 95%: -3,03 a -1,47),  $p < 0,001$ ].

**Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes atendidos en el servicio de urgencias con neumonía adquirida en la comunidad**

Características de los pacientes (n=800)	Grupo 1 n=200 n(%)	Grupo 2 n=200 n(%)	Grupo 3 n=200 n(%)	Grupo 4 n=200 n(%)	Valor de p Intergrupos <sup>1</sup>	Valor de p Grupos 1 y 4 <sup>2</sup>
DATOS DEMOGRÁFICOS						
Edad (años) [media en ± (DE)] Mediana (rango)	56,3 (21,6) 58 (18-99)	58,1 (21,8) 60 (18-99)	54,7 (21,5) 56 (15-98)	58,9 (21,2) 60 (19-98)	0,204	0,639
Sexo varón	118 (59 %)	122 (61 %)	125 (62,5%)	130 (65%)	0,653	0,129
Procedencia de residencia	19 (9,5 %)	20 (10 %)	25 (12,5%)	34 (17%)	0,087	0,027
Toma de AB en 72 horas previas	47 (23,5 %)	65 (32,5 %)	75 (37,5%)	84 (42%)	0,001	<0,0001
COMORBILIDADES						
Neoplasia oncohematológica	13 (6,5 %)	12 (6 %)	17 (8,5%)	14 (7%)	0,783	0,500
Enfermedad hepática	6 (3 %)	11 (5,5 %)	6 (3%)	12 (5,5%)	0,299	0,114
Enfermedad cardíaca	26 (13 %)	29 (14,5 %)	31 (15,5%)	33 (16,5%)	0,788	0,119
Enfermedad cerebrovascular	17 (8,5 %)	14 (7 %)	17 (8,5%)	15 (7,5%)	0,926	0,427
Enfermedad renal crónica	14 (7 %)	14 (7 %)	15 (7,5%)	17 (8,5%)	0,933	0,354
Diabetes	27 (13,5 %)	33 (16,5 %)	34 (17%)	39 (19,5%)	0,453	0,069
EPOC	30 (15 %)	38 (19 %)	39 (19,5%)	47 (23,5%)	0,198	0,021
Número comorbilidades [media ± (DE)]* Mediana (rango)	0,68 (0,80) 1 (0-4)	0,77 (0,83) 1 (0-4)	0,81 (0,85) 1 (0-4)	0,91 (0,91) 1 (0-5)	0,058	0,036
Índice de Charlson [media ± (DE)] Mediana (rango)	1,29 (1,41) 1 (0-6)	1,31 (1,31) 1 (0-6)	1,59 (1,49) 1 (0-7)	1,63 (1,44) 1 (0-7)	0,021	0,086
Índice de Charlson ponderado [media ± (DE)]** Mediana (rango)	2,90 (2,73) 2 (0-10)	3,05 (2,66) 3 (0-10)	3,21 (2,81) 3 (0-10)	3,42 (2,77) 3 (0-11)	0,277	0,240
DATOS CLÍNICOS Y DE GRAVEDAD						
Confusión-alteración de consciencia	22 (11,2 %)	28 (14,07 %)	26 (13,1%)	30 (15%)	0,712	0,163
Hipotermia (Tª < 35ºC)	14 (7,10 %)	14 (7 %)	18 (9,1%)	18 (9,1%)	0,790	0,306
Criterios de sepsis	129 (64,5 %)	138 (69 %)	134 (67%)	146 (73%)	0,311	0,067
Criterios de sepsis grave	29 (14,5 %)	43 (21,5 %)	39 (19,5%)	46 (23%)	0,156	0,029
Criterios de shock séptico	8 (4,12 %)	11 (5,52 %)	10 (5%)	12 (6%)	0,825	0,359
Utilización ventilación mecánica invasiva o no invasiva	14 (7,21 %)	22 (11 %)	19 (9,5%)	24 (12%)	0,364	0,088
NACG***	43 (21,5 %)	48 (24 %)	52 (26%)	57 (28%)	0,403	0,100
PSI						
Valor PSI [media ± (DE)] Mediana (rango)	93 (46) 85 (17-230)	101 (51) 92,5 (10-268)	97 (45) 90 (17-231)	108 (48) (13-268)	0,020	0,015
Distribución por grupos de PSI					0,019	0,033
PSI I	36 (18 %)	38 (19 %)	25 (12,5%)	22 (11%)	0,662	0,348
PSI II	40 (20 %)	26 (13 %)	48 (24%)	27 (13,5%)	0,184	0,069
PSI III	33 (16,5 %)	34 (17 %)	30 (15%)	41 (20,5%)	0,346	0,116
PSI IV	52 (26 %)	43 (21,5 %)	50 (25%)	52 (26%)	0,459	0,256
PSI V	39 (19,5 %)	59 (29,5 %)	47 (23,5%)	58 (29%)	0,102	0,079

Los porcentajes excluyen los datos perdidos si los hubiere. AB: antibiótico; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PSI: Pneumonia Severity Index; NS: no significativo o sin muestra suficiente. Grupo 1: grupo preprotocolo; Grupo 2: grupo posprotocolo; Grupo 3: grupo preprotocolo de la 2ª intervención; Grupo 4: grupo posprotocolo de la 2ª intervención.

\* Incluye: neoplasia, enfermedad hepática, enfermedad cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal, diabetes y EPOC.

\*\* Índice Charlson ponderado por la edad (añade un punto al valor del Índice de Charlson por cada década a partir de los 50 años).

\*\*\* NACG: neumonía adquirida en la comunidad grave (definida en el texto).

<sup>1</sup> Comparación variables cualitativas por ji al cuadrado y por ANOVA y *post hoc* de Tukey o pruebas no paramétricas si procediera para comparación de medias.

<sup>2</sup> Comparación 2x2 de los grupos 1 y 4 por ji cuadrado o exacta de Fisher según procediera.

**Tabla 3. Características radiológicas, gasométricas y hallazgos de laboratorio en los pacientes atendidos en el servicio de urgencias con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad**

Características de los pacientes (n=800)	Grupo 1 n=200 n(%)	Grupo 2 n=200 n(%)	Grupo 3 n=200 n(%)	Grupo 4 n=200 n(%)	Valor de p Inter- grupos <sup>1</sup>	Valor de p Grupos 1 y 4 <sup>2</sup>
<b>DATOS RADIOLÓGICOS Y GASOMÉTRICOS</b>						
Infiltrado Unilobar /multilobar /bilateral	141/ 44/ 15 70,5%-22%-7,5%	145/ 42/ 13 72,5%-21%-6,5%	129/56 /15 64,5%-28%-7,5%	134/48 /18 67%-24%-9%	0,627	0,732
Derrame pleural	35 (17,5 %)	37 (18,5 %)	36 (18%)	49 (24%)	0,253	0,055
pH arterial < 7,35	23 (11,5 %)	25 (12,5 %)	28 (14%)	33 (16,5%)	0,330	0,094
PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250	25 (13,80 %)	34 (17,5 %)	32 (17%)	39 (19,9%)	0,478	0,075
PO <sub>2</sub> < 60 mmHg	75 (37,5 %)	82 (41 %)	88 (44%)	91 (45,5%)	0,010	0,001
<b>HALLAZGOS DE LABORATORIO</b>						
Urea>64 mg/dl o Cr >1,5 mg/dl	45 (23,43 %)	55 (27,63 %)	60 (30,6%)	68 (34,2%)	0,117	0,019
Sodio < 130 mEq/L	15 (7,81 %)	22 (11,2 %)	22 (11,2 %)	31 (15,6%)	0,117	0,017
Glucemia > 250 mg/dl	22 (11,45 %)	26 (13,06 %)	28 (14,3%)	29 (14,6%)	0,798	0,223
Hematocrito < 30%	20 (10,41 %)	16 (8,04 %)	25 (12,7%)	22 (11,1%)	0,502	0,470
Leucocitosis >12.000/mm <sup>3</sup> o >10% cayados	114 (59,37 %)	132 (66,33 %)	116 (58,9%)	133 (66,3%)	0,223	0,094
Leucopenia < 4.000/mm <sup>3</sup>	28 (14,58 %)	21 (10,55 %)	34 (17,3%)	27 (13,6%)	0,287	0,459
Trombopenia < 100.000/mm <sup>3</sup>	27 (14,06 %)	28 (14,07 %)	33 (16,8%)	29 (14,6%)	0,848	0,484
<b>BIOMARCADORES</b>						
Solicitados en el SU	38 (19,3 %)	180 (90 %)	80 (40%)	187 (93,5%)	< 0,001	< 0,001
Niveles PCR (mg/L) [media (DE)] (todos los pacientes)	74,82 (18,72)	58,90 (22,01)	71,63 (25,96)	65,48 (26,99)	0,001	0,242
PCR (mg/L) ± DE en PSI I	68	45,82 (24,58)	56,78 (22,05)	45,12 (19,26)	0,575	0,262
PCR (mg/L) ± DE en PSI II	54,55 (31,34)	51,02 (18,51)	62,28 (26,14)	51,44 (22,99)	0,332	0,812
PCR (mg/L) ± DE en PSI III	69,92 (19,69)	49,25 (16,06)	68,18 (36,10)	53,56 (19,94)	0,079	0,179
PCR (mg/L) ± DE en PSI IV	78,69 (14,64)	66,46 (18,28)	76,49 (27,08)	73,40 (22,16)	0,139	0,993
PCR (mg/L) ± DE en PSI V	78,34 (15,06)	70,04 (20,11)	79,77 (27,44)	76,69 (25,13)	0,261	0,995
Niveles PCT (ng/ml) [media (DE)] (todos los pacientes)	4,89 (11,31)	2,51 (12,88)	2,81 (9,56)	2,87 (10,28)	0,229	0,402
PCT (ng/ml) ± DE en PSI I	0,88	0,60 (0,32)	1,34 (1,15)	0,76 (0,83)	0,106	0,898
PCT (ng/ml) ± DE en PSI II	3,31 (4,47)	1,22 (1,47)	1,55 (1,71)	0,83 (0,56)	0,305	0,039
PCT (ng/ml) ± DE en PSI III	3,63 (2,82)	1,31 (1,47)	1,09 (0,87)	1,05 (1,32)	0,136	<0,001
PCT (ng/ml) ± DE en PSI IV	3,79 (4,00)	1,56 (1,31)	2,75 (2,03)	1,48 (1,78)	0,164	0,245
PCT (ng/ml) ± DE en PSI V	4,56 (3,65)	5,16 (4,92)	4,78 (6,32)	5,45 (12,92)	0,778	0,913

Los porcentajes excluyen los datos perdidos si los hubiere.

DE: Desviación estándar; PSI: Pneumonia Severity Index; PCR: proteína C reactiva; PCT: procacitonina.

Grupo 1: grupo preprotocolo; Grupo 2: grupo posprotocolo; Grupo 3: grupo preprotocolo en la 2ª intervención; Grupo 4: grupo posprotocolo en la 2ª intervención.

<sup>1</sup> Comparación variables cualitativas por ji cuadrado o exacta de Fisher y por ANOVA y *post Hoc* de Tukey o no paramétricas si procediera para comparación de medias.

<sup>2</sup> Comparación 2x2 de los grupos 1 y 4 por ji cuadrado o exacta de Fisher según procediera.

**Tabla 4. Diagnóstico microbiológico confirmado**

	Total n=800 n(%)	Grupo 1 n=200 n(%)	Grupo 2 n=200 n(%)	Grupo 3 n=200 n(%)	Grupo 4 n=200 n(%)
Sin identificar	588(73,5%)	176 (88%)	119(59,5%)	170 (85%)	123(61,5%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	123(15,3%)	11 (5,5%)	48 (24%)	18 (9%)	46 (21%)
<i>Legionella pneumophila</i>	20 (2,5%)	3 (1,5%)	7 (3,5%)	4 (2%)	6 (3%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	21 (2,62%)	3 (1,5%)	7 (3,5%)	3 (1,5%)	8 (4%)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	13 (1,62%)	2 (1%)	5 (2,5%)	2 (1%)	4 (2%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	8 (1,0%)	2 (1%)	3 (1,5%)	1 (0,5%)	2 (1%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2 (0,25%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,5%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (1,37%)	2 (1%)	4 (2%)	1 (0,5%)	4 (2%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (0,37%)	0 (0%)	2 (1%)	0 (0%)	1 (0,5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (0,25%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,5%)
Bacilos gramnegativos	9 (1,12%)	1 (0,5%)	3 (1,5%)	1 (0,5%)	4 (2%)

El diagnóstico se consideró ante el aislamiento del patógeno en hemocultivos, cultivo de esputo, antigenuria o por serología cuando la primera muestra se solicitó en el servicio de urgencias y la seroconversión durante el seguimiento (no se definió un protocolo diagnóstico exhaustivo en todos los enfermos para la extracción de serologías, que se realizó en función de la sospecha clínica y/o epidemiológica de cada caso).

**Tabla 5. Relación entre los niveles de biomarcadores y situaciones clínicas de gravedad y la mortalidad**

		PCR (mg/L)		PCT (ng/ml)	
		Media (DE)	Valor p	Media (DE)	Valor p
Criterios de NACG	SI	78,68 (23,5)	<0,001	7,99 (10,1)	<0,001
	NO	58,10 (22,9)		1,42 (1,9)	
Criterios de Sepsis	SI	68,77 (24,2)	<0,001	5,16 (11,4)	0,001
	NO	53,49 (23,8)		1,62 (2,9)	
Sepsis Grave	SI	79,04 (25,5)	<0,001	11,19 (17,3)	<0,001
	NO	59,71 (22,8)		1,73 (2,5)	
Shock Séptico	SI	82,37 (34,9)	<0,001	22,83 (22,4)	<0,001
	NO	63,27 (23,4)		2,77 (6,4)	
Mortalidad en UCI	SI	60,62 (27,6)	<0,001	34,80 (25,0)	<0,001
	NO	89,01 (25,1)		12,00 (18,7)	
Mortalidad intrahospitalaria	SI	76,91 (15,5)	0,040	8,83 (7,7)	<0,001
	NO	68,46 (21,4)		2,34 (2,6)	
Mortalidad global a los 30 días	SI	72,40 (20,1)	0,022	15,15 (18,1)	<0,001
	NO	63,86 (25,4)		2,97 (7,7)	

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; DE: desviación estándar; NACG: neumonía adquirida en la comunidad grave; UCI: unidad de cuidados intensivos.



**Tabla 6. Factores relacionados e indicadores del manejo de los antibióticos en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad**

Factores relacionados	Grupo 1 n=200 n(%)	Grupo 2 n=200 n(%)	Grupo 3 n=200 n(%)	Grupo 4 n=200 n(%)	Valor de p Inter- grupos <sup>1</sup>	Valor de p Grupos 1 y 4 <sup>2</sup>
Administración comprobada de AB <sup>a</sup>	151 (76,26 %)	196 (99,0 %)	162 (81,4%)	200 (100%)	<0,001	<0,001
AB precoz <sup>b</sup> (antes de 4 horas)	85 (44,73 %)	171 (89,1 %)	93 (47%)	184 (92,5%)	<0,001	<0,001
Elección pauta AB adecuada <sup>b</sup>	119 (60,40 %)	190 (95,5 %)	123 (61,8%)	195 (97,5%)	<0,001	<0,001
Dosis y vías correctas <sup>a</sup>	112 (57,14 %)	190 (95,5 %)	117 (59,1%)	194 (97,0%)	<0,001	<0,001
Cambio de tratamiento AB en pacientes que ingresan*	59 (49,57 %)	14 (10,5 %)	68 (51,1%)	10 (6,9%)	<0,001	<0,001
Cambio de tratamiento AB en domicilio**	25 (34,72 %)	3 (4,5 %)	26 (38,2%)	0 (0%)	<0,001	<0,001
Administración de AB precoz, fluidoterapia y solicitud de lactato en los pacientes con SG-SS	10 (31,25 %)	48 (92,3 %)	24 (49%)	60 (98,4%)	<0,001	<0,001
Efectos secundarios atribuidos al AB***	18 (6,12 %)	6 (3,0 %)	17 (8,6%)	6 (3,03)	0,006	0,011
Reconsulta en el SU por efectos secundarios atribuidos al AB	11 (14,86 %)	3 (5 %)	9 (12,9%)	3 (4,8%)	0,103	0,087
<b>DURACIÓN TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO</b>						
<b>Tiempo total tratamiento AB (días)[media (DE)]</b>	11,84 (3,81)	10,43 (3,35)	11,82 (3,74)	9,59 (3,09)	<0,001	<0,001
Por grupo PSI I	10,26 (2,14)	7,45 (1,50)	10,04 (1,83)	6,86 (1,61)	<0,001	<0,001
PSI II	10,89 (2,03)	8,77 (2,26)	10,36 (2,40)	7,11 (1,62)	<0,001	<0,001
PSI III	12,42 (2,23)	9,85 (2,19)	11,53 (2,68)	8,49 (1,98)	<0,001	<0,001
PSI IV	13,23 (4,33)	11,98 (2,61)	12,94 (4,21)	10,87 (2,72)	0,004	0,005
PSI V	13,84 (5,63)	12,39 (3,80)	13,23 (4,82)	11,40 (3,22)	0,170	0,690
<b>Tiempo AB iv en ingresados (días)[media (DE)]</b>	6,76 (4,50)	5,76 (3,01)	7,12 (4,60)	4,80 (2,53)	<0,001	<0,001
Por grupo PSI III	4,16 (1,86)	3,62 (1,93)	4,20 (2,85)	2,84 (1,74)	0,118	0,183
PSI IV	7,57 (3,86)	5,40 (2,49)	7,22 (3,84)	4,71 (2,23)	<0,001	<0,001
PSI V	9,08 (5,00)	7,30 (2,93)	9,66 (4,91)	6,29 (2,14)	<0,001	0,003

Los porcentajes excluyen los datos perdidos; AB: antibiótico; SU: servicio de urgencias; SG: sepsis grave; SS: *shock* séptico; iv: intravenoso; Grupo 1: grupo preprotocolo; Grupo 2: grupo posprotocolo; Grupo 3: grupo preprotocolo en la 2ª intervención; Grupo 4: grupo posprotocolo en la 2ª intervención.

\* Incluye cualquier cambio de tipo de antimicrobiano y/o su posología en las primeras 48 horas del ingreso en la unidad de corta estancia, en planta de hospitalización o en la unidad de cuidados intensivos. Esta diferencia es más relevante ( $p<0,05$ ) en los grupos con PSI IV y V entre los grupos 1 con 2, 1 con 4 y 3 con 4.

\*\* Incluye cualquier cambio de tipo de antimicrobiano y su posología en las primeras 72 horas por el médico de atención primaria, en urgencias o en consultas externas en los pacientes dados de alta directamente o tras permanecer en observación. Esta diferencia es relevante ( $p<0,05$ ) en los grupos con PSI I entre los grupos 1 y 2, 1 y 4 y 3 con 4.

\*\*\* Incluye los relacionados en los 30 días tras el diagnóstico en el SU atribuidos al AB (vómitos, diarrea, intolerancia, hepatotoxicidad o nefrotoxicidad o reacciones alérgicas).

<sup>a</sup> También se encuentran diferencias ( $p<0,05$ ) entre los subgrupos según grados de PSI entre los grupos 1 con 2-4 y 3 con 4.

<sup>b</sup> También se encuentran diferencias ( $p<0,05$ ) entre los subgrupos según grados de PSI y según grados de gravedad clínica (pacientes con sepsis, sepsis grave y *shock* séptico) entre los grupos 1 con 2-4 y 3 con 4.

<sup>1</sup> Comparación variables cualitativas por ji al cuadrado y por ANOVA y *post Hoc* de Tukey o pruebas no paramétricas según proceda para comparación de medias.

<sup>2</sup> Comparación 2x2 de los grupos 1 y 4 por ji al cuadrado o exacta de Fisher según procediera.

En cuanto a las decisiones de los médicos en relación a actuaciones concretas en torno a la asistencia (Tabla 7), hubo diferencias significativas a favor de los G2 y G4 en cuanto a la solicitud adecuada de analítica y de estudios microbiológicos (hemocultivos, antigenuria, cultivo de esputo). También hubo un mayor número de cambios de decisiones (pautas antimicrobianas o destino del paciente) tras interpretar los biomarcadores en los G2 y G4 (G1: 10,8%, G2: 26,1%, G3: 10,7%, G4: 29,6%;  $p = 0,007$ ). Finalmente, es llamativo que en el 12,5% de los pacientes del G1 y en el 11,5% del G3 no se reflejara la saturación de  $O_2$  frente al 2% en el G2 y 1% del G4 ( $p < 0,001$ ); y estas diferencias fueron más relevantes al compararlo en el subgrupo de PSI I.

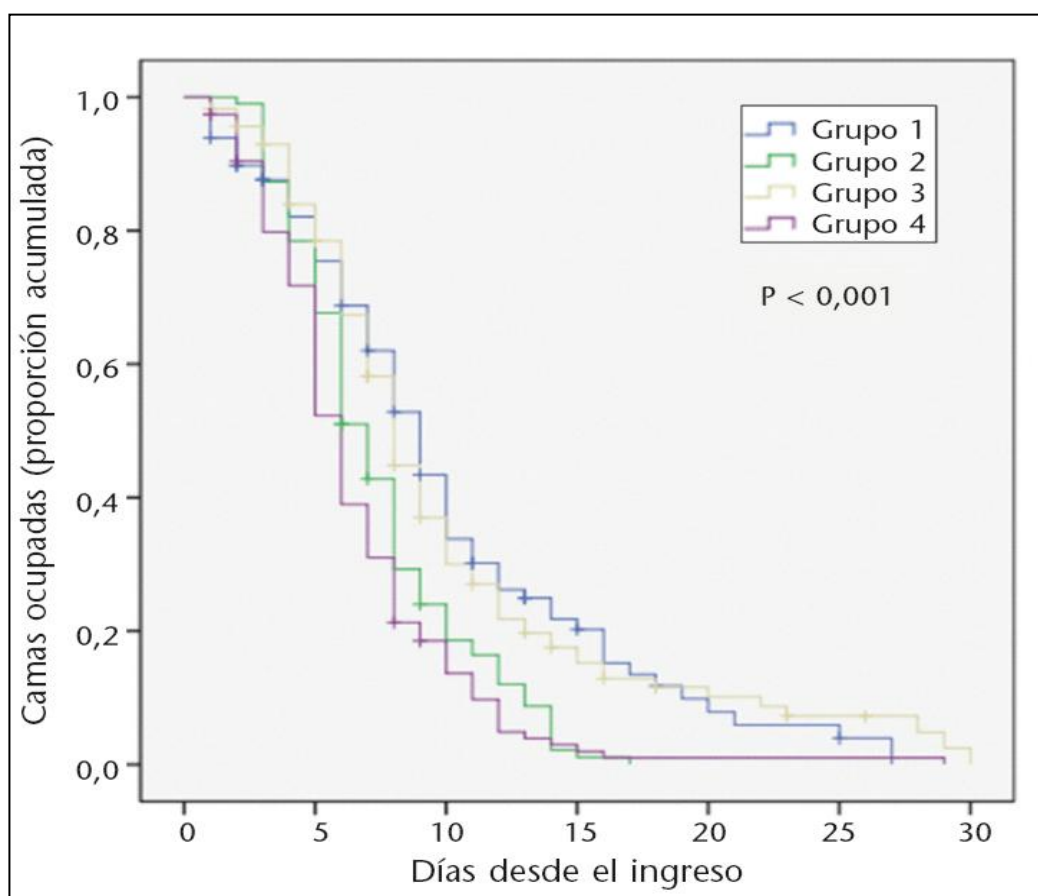
El alta directa desde el SU fue mayor en el G1 y G3, mientras que en el G2 y G4 se decidió en más ocasiones dejar al paciente en observación y hubo mayor porcentaje de ingresos en UCI desde el SU (Tabla 8). El 35,5% de los pacientes del G1 y el 34,5% del G3 tuvieron un destino inicial inapropiado (alta improcedente o ingreso inadecuado) por el 3,5% del G2 y 2% del G4 ( $p < 0,001$ ) según las recomendaciones del PSI y los criterios adicionales señalados en la Tabla 1. En concreto, disminuyeron las “altas improcedentes” de los grupos PSI IV-V del 25,5% (G1) y el 28,9% (G3) al 2% (G2) y 1% (G4) ( $p < 0,001$ ) y los ingresos o altas inadecuados de los grupos PSI I-III del 44% (G1) y 39,8% (G3) al 5,1% (G2) y 3,4% (G4) ( $p < 0,001$ ). Por otro lado, tanto la revisión del paciente a las 24-72 horas del alta como la comprobación de la resolución clínica y radiológica a las 3-6 semanas fue significativamente mayor en los G2 y G4 ( $p < 0,001$ ), mientras que el número de reconsultas en el SU tras el alta inicial tanto en las 72 primeras horas como en los 30 días posteriores y la tasa de reingresos entre estos fue menor en los G2 y G4 con diferencias significativas (Tabla 8).

En relación a los tiempos de estancia hospitalaria y de consecución de estabilización clínica (criterios de Halm y Teirstein<sup>25</sup>) los resultados se señalan en la Tabla 8. La mediana del tiempo hasta la consecución de la estabilización clínica entre los pacientes ingresados en observación, UCE y planta fue significativamente superior en los G1 y G3 (4 días; IC95%: 3,6 a 4,4 días y 4 días; IC95%: 3,8 a 4,6 días, respectivamente) que en el G2 y G4 (3 días; IC95%: 2,7 a 3,3 días y 3 días; IC95%: 2,5 a 3,2 días). Tras ajustar por grupo según PSI y por lugar de destino (alta, observación, UCE, planta o UCI) este resultado se mantuvo para el G2 con una HR de 1,548 (IC95%: 1,216-1,969,  $p < 0,001$ ) y para el G4 con una HR de 1,973 (IC95%: 1,556-2,504,  $p < 0,001$ ); siendo en ambos casos el G1 el grupo de referencia. También se encontraron diferencias entre los grupos (G1-G4) en el tiempo de

estancia hospitalaria (G1:  $8,7 \pm 5,5$ , G2:  $7,6 \pm 4,0$ , G3:  $9,4 \pm 6,0$  y G4:  $6,5 \pm 4,0$  días,  $p = 0,001$ ). Tras ajustar por grupo de PSI y por destino del paciente (alta, observación, UCE, planta o UCI), utilizando G1 como referencia, se mantuvieron las diferencias ( $p < 0,001$ ) en el tiempo hasta fin del ingreso tanto para G2 [HR de 1,733 (IC95%: 1,278-2,351)] como para el G4 [HR de 2,609 (IC95%: 1,924-3,537)]. De los datos encontrados derivados de la estancia hospitalaria cabe significar (Figura 1) que mientras en el G1 el tiempo necesario para que consiguieran el alta el 50% de los pacientes ingresados en planta o UCE fue de 9 días (IC95%: 8 a 10 días) y en el G3 fue de 8 días (IC95%: 7 a 9 días), en el G2 la cifra correspondiente fue de 7 días (IC95%: 6 a 8 días) y en el G4 de 6 días (IC95%: 5 a 7 días). Tras controlar por grupo el PSI y por el lugar de destino, estas diferencias no se modificaron apreciablemente.

**Figura 1**

**Distribución de altas y camas ocupadas acumuladas. Gráfico de Kaplan Meier que compara la proporción de camas ocupadas (estancia) entre los grupos con la prueba de *log-rank***



En la tabla 9 se exponen los resultados relacionados con la mortalidad. No se encuentran diferencias significativas entre los grupos (G1-G4) en relación a la mortalidad en los pacientes dados de alta ni en los ingresados en UCI. Pero sí existieron en la mortalidad intrahospitalaria (G1: 20%, G2: 6,6%, G3: 15,6% y G4: 4,3%,  $p = 0,001$ ) y en la mortalidad global a los 30 días (G1: 15%, G2: 8,5%, G3: 11,5% y G4: 5,5%,  $p = 0,012$ ). Estas diferencias fueron más evidentes al comparar el G1 con G4. Los resultados en función del grupo PSI se reflejan también en la tabla 9.

Además se encontró que la elección de la pauta incorrecta de antibiótico en el SU frente a la correcta se asoció tanto con la mortalidad intrahospitalaria como con la mortalidad global a los 30 días (ambas con  $p < 0,001$ ). Por otro lado, la administración precoz del antibiótico en el SU se relacionó con una menor mortalidad intrahospitalaria ( $p < 0,001$ ) y global a los 30 días ( $p = 0,003$ ) (datos y porcentajes en Tabla 10).

Finalmente, al comparar entre los grupos (G1-G4) la mortalidad intrahospitalaria controlada por las covariables relacionadas (edad, número de comorbilidades, índice de Charlson, grupo PSI y existencia de criterios de sepsis, SG o SS) se mantuvieron la diferencias significativas para el G2 con  $p = 0,001$  y OR: 0,184 (IC95%: 0,067-0,511) y para el G4 con  $p < 0,0001$  y OR: 0,078 (IC95%: 0,022-0,269). Y de la misma forma para la mortalidad global a los 30 días ajustada por las mismas covariables relacionadas también siguieron existiendo diferencias para el G2 con  $p = 0,001$  y OR: 0,284 (IC 95%: 0,133-0,603) y para el G4 con  $p < 0,001$  y OR: 0,141 (IC 95%: 0,060-0,331).

**Tabla 7. Factores relacionados con la adecuación de la atención de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias**

Variables de asistencia (n=800)	Grupo 1 n=200 n(%)	Grupo 2 n=200 n(%)	Grupo 3 n=200 n(%)	Grupo 4 n=200 n(%)	Valor de p Inter- grupos <sup>1</sup>	Valor de p Grupos 1 y 4 <sup>2</sup>
No realización de pulsioximetría en el SU	25 (12,5%)	4 (2%)	23 (11,5%)	1 (0,5%)	<0,001	<0,001
Cambio de decisiones en SU tras interpretar los valores de BM cuando se solicitaron <sup>a</sup>	4 (10,8 %)	41 (26,1 %)	6 (10,7%)	48 (29,6%)	0,007	0,022
Solicitud adecuada de analítica	130 (65,6 %)	184 (92 %)	148 (74%)	191 (95,5%)	<0,001	<0,001
Solicitud adecuada de pruebas microbiológicas	117 (58,5 %)	183 (91,5 %)	125 (62,5%)	190 (95%)	<0,001	<0,001
Solicitud de hemocultivos	98 (49,5 %)	157 (78,5 %)	117 (58,5%)	173 (86,5%)	<0,001	<0,001
Solicitud de antigenuria*	94 (47,5 %)	155 (77,5 %)	113 (56,5%)	175 (87,5%)	<0,001	<0,001
Solicitud de cultivo esputo	20 (10,1 %)	36 (18 %)	20 (10%)	40 (20%)	0,004	0,007
Consecución de diagnóstico microbiológico**	24 (12 %)	81 (40,5 %)	30 (15%)	77 (38,5%)	<0,001	<0,001

Los porcentajes excluyen los datos perdidos; BM: biomarcadores; Grupo 1: grupo preprotocolo; Grupo 2: grupo posprotocolo; Grupo 3: grupo preprotocolo en la 2ª intervención; Grupo 4: grupo posprotocolo en la 2ª intervención

\* Solicitud de antígeno de neumococo y si éste fue negativo y/o hubo sospecha epidemiológica, de *Legionella*.

\*\* Por cultivo esputo, hemocultivos, antigenuria y tras diagnóstico serológico final si se solicitó en el servicio de urgencias la primera muestra.

<sup>a</sup> Se consideró cuando este hecho quedó reflejado en la historia clínica.

<sup>1</sup> Comparación variables cualitativas por ji al cuadrado y por ANOVA y *post Hoc* de Tukey o pruebas no paramétricas según procediera para comparación de medias.

<sup>2</sup> Comparación 2x2 de los grupos 1 y 4 por ji al cuadrado o exacta de Fisher según procediera.

**Tabla 8. Factores e indicadores de la evolución y destino de los pacientes diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad**

Variables de destino y evolución (n=800)	Grupo 1 n=200 n(%)	Grupo 2 n=200 n(%)	Grupo 3 n=200 n(%)	Grupo 4 n=200 n(%)	Valor de p Inter- grupos <sup>1</sup>	Valor de p Grupos 1 y 4 <sup>2</sup>
<b>Destino del paciente desde el SU</b>					0,001	<0,001
Alta	73 (36,5 %)	39 (19,5 %)	54 (27%)	36 (18%)	<0,001	<0,001
Observación y alta	18 (9 %)	32 (16 %)	18 (9%)	27 (13,5%)	0,032	0,044
UCE	24 (12 %)	27 (13,5 %)	28 (14%)	28 (14%)	NS	NS
Planta de hospitalización	73 (36,5 %)	75 (37,5 %)	86 (43%)	77 (38,5%)	NS	NS
UCI	12 (6 %)	24 (12 %)	14 (7%)	26 (13%)	0,020	0,012
Fallecimiento en el SU	0 (0 %)	3 (1,5 %)	0 (0%)	2 (1%)	NS	NS
<b>Destino adecuado del paciente según PSI y criterios adicionales*</b>	129 (64,5 %)	190 (96,5 %)	131 (65,5%)	195 (98%)	<0,001	<0,001
Decisión adecuada en el grupo PSI IV-V	68 (74,4 %)	97 (98 %)	69 (71,1%)	108 (99%)	<0,001	<0,001
Decisión adecuada en el grupo PSI I-III	61 (56 %)	93 (94,9 %)	62 (60,2%)	87 (96,6%)	<0,001	<0,001
Revisión del paciente a las 24-72 horas	39 (69,6 %)	63 (95,5 %)	41 (63,1)	57 (95%)	<0,001	<0,001
Comprobación resolución a las 3-6 semanas	87 (62,6%)	164 (91,6 %)	115 (69,7%)	173 (92,5%)	<0,001	<0,001
Reconsulta en el SU durante las 72 horas tras el alta inicial	13 (14,3 %)	2 (2,8 %)	10 (13,9%)	1 (1,6%)	0,003	<0,001
Reconsulta en el SU en los 30 días tras el alta motivado por la NAC	22 (28,6 %)	3 (4,5 %)	20 (22%)	2 (3,2%)	0,001	<0,001
Ingreso tras la reconsulta del paciente	13 (63,6 %)	2 (66,7 %)	12 (60%)	0 (0%)	0,025	0,009
<b>TIEMPOS EN HOSPITALIZACIÓN</b>						
<b>Estancia en días [media (DE)]</b>	8,73 (5,49)	7,59 (3,97)	9,39 (6,04)	6,48 (3,99)	<0,001	0,001
Por grupo PSI						
PSI I	1,60 (0,89)	1,50 (0,70)	5,67 (2,88)	3,67 (3,78)	0,329	0,635
PSI II	3,10 (2,33)	4,60 (3,30)	5,05 (3,32)	2,50 (1,65)	0,097	0,966
PSI III	6,15 (2,92)	4,62 (2,35)	6,55 (5,88)	3,41 (1,98)	0,011	0,047
PSI IV	10,06 (4,81)	7,57 (3,56)	9,80 (5,06)	6,37 (3,07)	<0,001	<0,001
PSI V	10,97 (6,10)	9,46 (3,77)	12,33 (6,44)	8,83 (4,12)	0,003	0,046
<b>Estabilización en días [media (DE)]**</b>	3,45 (1,40)	3,08 (1,41)	3,72 (1,67)	2,91 (1,33)	<0,001	0,008
Por grupo PSI						
PSI I	2,40 (1,04)	1,94 (0,62)	2,90 (0,83)	1,82 (0,73)	<0,001	0,094
PSI II	2,64 (1,02)	2,28 (0,89)	2,98 (1,09)	2,11 (0,64)	0,001	0,174
PSI III	3,24 (0,87)	2,50 (0,84)	3,17 (0,91)	2,12 (0,64)	<0,001	<0,001
PSI IV	4,31 (1,32)	3,48 (1,06)	4,08 (1,09)	3,22 (0,97)	<0,001	<0,001
PSI V	4,92 (1,03)	4,61 (1,40)	5,45 (2,46)	4,21 (1,39)	0,017	0,531

Los porcentajes excluyen los datos perdidos; AB: antibiótico; SU: servicio de urgencias; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; NS: no significativo o no procedente.

\* Se tienen en cuenta además del PSI y de los criterios adicionales (tabla 1), la valoración o juicio clínico argumentado por el médico.

\*\*Según criterios de Halm et al (referencia 25): frecuencia cardiaca < 100 lpm, frecuencia respiratoria < 24 rpm, T<sup>a</sup> < 37,2°C, presión arterial sistólica > 90 mmHg, Saturación O<sub>2</sub> > 90%, buen nivel de consciencia y tolerancia a la vía oral.

Grupo 1: grupo preprotocolo; Grupo 2: grupo posprotocolo; Grupo 3: grupo preprotocolo en la 2ª intervención; Grupo 4: grupo posprotocolo en la 2ª intervención.

<sup>1</sup> Comparación variables cualitativas por ji al cuadrado y por ANOVA y *post hoc* de Tukey o pruebas no paramétricas según procediera para comparación de medias.

<sup>2</sup> Comparación 2x2 de los grupos 1 y 4 por ji al cuadrado o exacta de Fisher según procediera.

**Tabla 9. Mortalidad de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad tras ser atendidos en el servicio de urgencias**

Mortalidad (n=800)	Grupo 1 n=200 n(%)	Grupo 2 n=200 n(%)	Grupo 3 n=200 n(%)	Grupo 4 n=200 n(%)	Valor de p Inter- grupos <sup>1</sup>	Valor de p Grupos 1 y 4 <sup>2</sup>
Mortalidad en los dados de alta tras su visita inicial al SU	1 de 87 (1,1 %)	0 de 71 (0 %)	0 de 69 (0%)	0 de 62 (0%)	0,507	1
Mortalidad intrahospitalaria en ingresados en planta o UCE	20 de 100 (20 %)	7 de 106 (6,60 %)	19 de 122 (15,6%)	5 de 117 (4,3%)	0,001	<0,001
Según grupo PSI:						
I	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
II	1 (10%)	0 (0%)	2 (10,5%)	1 (12,5%)	NS	NS
III	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
IV	5 (12,8%)	1 (2,6%)	4 (10,8%)	1 (2,2%)	NS	NS
V	14(45,2%)	6 (14,6%)	13(31,7%)	3 (7,5%)	0,001	0,001
Mortalidad intrahospitalaria en los ingresados en UCI	5 de 13 (38,5 %)	6 de 24 (25 %)	2 de 15 (13,3%)	5 de 29 (17,2%)	0,363	0,238
Según grupo PSI:						
I	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
II	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
III	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
IV	2 (28,6%)	0 (0%)	1 (14,3%)	0 (0%)	NS	NS
V	3 (60%)	6 (33,3%)	1 (12,5%)	5 (22,7%)	NS	NS
Mortalidad global a los 30 días de todos los pacientes	30 de 200 (15 %)	17 de 200 (8,5 %)	23 de 200 (11,5 %)	5 de 200 (5,5 %)	0,012	0,003
Según grupo PSI:						
I	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
II	1 (2,5%)	0 (0%)	2 (4,2%)	1 (3,7%)	NS	NS
III	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
IV	9 (17,3%)	1 (2,3%)	6 (12%)	1 (1,9%)	0,013	0,013
V	20(51,3%)	16(27,1%)	16 (34%)	10(17,2%)	0,004	0,004

SU: servicio de urgencias; PSI: *Pneumonia Severity Index*; NS: no significativo o no procedente por falta de muestra; Grupo 1: grupo preprotocolo; Grupo 2: grupo posprotocolo; Grupo 3: grupo preprotocolo en la 2ª intervención; Grupo 4: grupo posprotocolo en la 2ª intervención.

<sup>1</sup> Comparación variables cualitativas por ji al cuadrado y por ANOVA y *post hoc* de Tukey o pruebas no paramétricas según procediera para comparación de medias.

<sup>2</sup>Comparación 2x2 de los grupos 1 y 4 por ji al cuadrado o exacta de Fisher según procediera.

**Tabla 10. Relación entre mortalidad y administración del antimicrobiano**

		Mortalidad intrahospitalaria			Mortalidad a los 30 días		
		SI	NO	p	SI	NO	p
Administración de AB en el SU	NO	10,8%	89,2 %	0,507	8,1 %	91,9 %	0,705
	SI	11,6 %	88,4 %		10,4 %	89,6 %	
Administración de AB precoz*	NO	21,3 %	78,7 %	<0,001	15 %	85 %	0,003
	SI	7,5 %	92,5 %		7,9 %	92,1 %	
Pauta adecuada de AB	NO	34,5 %	65 %	<0,001	22,6 %	77,4 %	<0,001
	SI	5,9 %	94,1 %		6,9 %	93,1 %	

AB: antibiótico; SU: servicio de urgencias

\* Precoz: durante las primeras cuatro horas de estancia en el SU.

## DISCUSIÓN

La implantación de una GPC para la NAC en un SU, que incluya biomarcadores de inflamación e infección<sup>20,21</sup>, el PSI<sup>16</sup> como escala pronóstica y distintos criterios adicionales<sup>11</sup> para valorar la gravedad y la decisión de ingreso-alta, ha demostrado ser una eficaz herramienta para disminuir la variabilidad de las decisiones importantes que debe tomar el *urgenciólogo* (solicitud de estudios analíticos y microbiológicos, administración del tratamiento adecuado precoz y la decisión de alta-ingreso y el lugar de destino apropiado)<sup>5</sup>. Y, por otro lado, para mejorar la mortalidad global del proceso, disminuir la tasa de altas impropcedentes e ingresos inadecuados, reducir el tiempo necesario para conseguir la estabilización clínica y disminuir la estancia hospitalaria<sup>5,9,10</sup>. Pero, ¿cuánto tiempo se mantiene este efecto beneficioso tras la implantación de la GPC? ¿Es igual de útil para todos los pacientes independientemente de su gravedad y lugar de tratamiento? En cualquier caso, tras la implementación de una GPC se debe evaluar tanto su impacto global como de cada variable e indicador, de manera que se puedan identificar las posibles áreas de mejora y confirmar la consecución de los objetivos establecidos.

Podemos decir que cada intervención realizada resultó efectiva para el paciente y eficiente para el sistema al encontrar en todos los indicadores comentados un cambio positivo significativo entre el G1 y G2 y entre G3 y G4, de la misma forma que al comparar el G1 con el G4, o al menos con cierta magnitud de sus efectos, reforzando lo publicado anteriormente<sup>5,14</sup>.

Nuestros resultados son muy similares a los encontrados por Capelastegui et al.<sup>9</sup> que tras implantar una GPC en su hospital logró una reducción de los tiempos de tratamiento antibiótico (global 1,5 días e intravenoso 1,3 días), de la estancia hospitalaria (1,8 días) y de la inadecuación de la pauta antibiótica elegida (de 28,6% a 11,8%). Estos autores también publicaron una reducción de la mortalidad intrahospitalaria (OR 2,46; IC 95%: 1,37-4,41) y de la global a los 30 días (OR 2,14; IC 95%: 1,23-3,72). Aunque hay que señalar dos aspectos fundamentales diferenciales del estudio de Capelastegui con el nuestro. Ellos contaron con un grupo control externo de otros centros y sólo se incluyeron a los pacientes ingresados. Blasi et al.<sup>10</sup> publicaron en otro estudio, sólo con pacientes hospitalizados, y reportaron porcentajes y valores muy superponibles a los nuestros. También el seguimiento de la GPC para la NAC de sus médicos era muy escaso (33%), como ocurría antes de la primera (25%) y segunda (40%) intervención en nuestro SU, pero la eficacia de la misma fue evidente al reducir la mortalidad (OR 0,77; IC 95%: 0,51-0,98) y al aumentar la



elección adecuada de la pauta antibiótica, hecho que se identificó como uno de los factores más relevantes relacionados con la reducción de la mortalidad (9,1% a 5,7%), como en nuestro estudio como se muestra en la Tabla 9 donde la elección de la pauta incorrecta de antibiótico en el SU se asoció tanto con la mortalidad intrahospitalaria como con la global a los 30 días. Por otro lado, la administración precoz del antibiótico en el SU también se asocia con una menor mortalidad tanto intrahospitalaria como global a los 30 días. En un estudio con 780 pacientes hospitalizados con NAC, Dambrada et al.<sup>26</sup> confirmaron que existían diferencias en la mortalidad según hubiera o no adherencia al antibiótico recomendado por la GPC utilizada en su centro (3% vs 10,6%). Estas diferencias son comparables a las que nosotros hemos podido observar (5,5% vs 15%). Creemos que estos resultados reflejan la importancia de administrar el antibiótico adecuado de forma precoz en el pronóstico de la NAC como nos indican las propias GPC<sup>1,4,18,19</sup>. Incluso aun cuando sólo una parte de los médicos, a partir del 10% como demostraron Dean et al.<sup>15</sup>, se adhieran a la GPC de manejo de la NAC, se puede conseguir un descenso de mortalidad (OR 0,92; IC95%: 0,87-0,98,  $p = 0,007$ ). De ahí que, si se logra al menos que tras las intervenciones y la formación, una parte de los profesionales se adhieran o recuperen las recomendaciones de la GPC, el esfuerzo de cada intervención estará compensado y su realización de forma periódica justificada, ya que parece demostrado que el efecto positivo de la aplicación de las GPC en los indicadores de manejo y de resultado se pierden con el tiempo.

Junto al uso sistemático del PSI y los criterios adicionales, la inclusión de los biomarcadores (PCR y PCT) como elementos complementarios a las escalas pronósticas de gravedad (PSI y/o CURB-65)<sup>11</sup> o como predictores de bacteriemia<sup>27</sup> y de mortalidad<sup>28</sup> en la NAC es cada día más habitual en los SU. Por ello, como se ha descrito previamente, en nuestro estudio se incluyó un valor de PCT > 1 ng/ml como criterio adicional de necesidad de ingreso (o al menos de seguimiento en observación), extracción de hemocultivos y administración precoz de antibiótico, debido a la probabilidad de bacteriemia y/o progresión a SG o SS que tendrían los pacientes en los que se encontraran estos valores, según las recomendaciones de distintos autores<sup>11,20,27</sup>. Los resultados de nuestro estudio confirmaron que los valores elevados de los biomarcadores (y especialmente la PCT) se asociaron al hallazgo de bacteriemia, a encontrar antigenuria positiva y/o diagnóstico microbiológico confirmado y a la mortalidad. Por ello y de acuerdo con otros autores<sup>11,20,27</sup> pensamos que estaría indicado en un enfermo con NAC y con PCT > 0,5-1 ng/ml extraer

hemocultivos, administrar el antibiótico de forma precoz y utilizar este dato como criterio adicional al realizar la valoración pronóstica con el PSI. La decisión de ingresar o no al paciente determinará el pronóstico y su evolución según ésta haya sido o no acertada. Es conocido que la implantación rutinaria en un SU de una GPC que incorpore el PSI origina una disminución del porcentaje de ingresos no justificados, además de una mayor adecuación del lugar de tratamiento (ambulatorio u hospitalario) y de la adecuación y precocidad del tratamiento antibiótico<sup>16,29</sup>. La variabilidad del porcentaje de ingresos entre distintos centros y médicos es muy grande cuando no se sigue una GPC e incluso cuando la adherencia es alta ante la existencia de criterios o razones no contempladas en el PSI. Aujesky et al.<sup>30</sup> en un estudio realizado en 12 SU con alto seguimiento de una GPC con el PSI encontraron que el 37,4% de los pacientes con PSI I-III fueron ingresados y el 3,2% de los casos con PSI IV-V fueron dados de alta. En otro estudio reciente Hinojosa et al.<sup>31</sup>, al valorar la adecuación de los ingresos hospitalarios por NAC, comprobaron una menor proporción de ingresos inadecuados (6,1%) en el grupo de bajo riesgo (PSI I-III), pero una gran proporción de altas improcedentes (según el PSI y criterios adicionales) que llegó al 32,9%. En nuestro estudio, la elección de destino inicial inadecuado disminuyó significativamente en los G2 y G4 (de 35,5% a 3,5% y de 34,5 a 2%,  $p < 0,001$ ). Pero observamos, como en el citado trabajo de Hinojosa<sup>31</sup>, que en los pacientes con PSI I-III la inadecuación se debió en su mayoría a las altas improcedentes (al existir alguno de los criterios adicionales comentados en la Tabla 1 que no se tuvieron en consideración) más que a ingresos inapropiados de pacientes con PSI I-III. Consideramos que la mejora de la adecuación de la decisión de alta o ingreso en nuestro estudio se debió a varios factores: el alta directa desde el SU fue mayor en el G1 y G3 respecto a G2 y G4 (36,5% y 27% vs 19,5% y 18%,  $p < 0,001$ ), en el G2 y G4 se decidió en más ocasiones dejar al paciente en observación respecto a G1 y G3 (16% y 13,5% vs 9% y 9%,  $p = 0,032$ ) y la existencia de una PCT  $> 1$  ng/ml fue el criterio que cambió la decisión de alta a ingreso en el 28% de los pacientes con PSI I-III (al asumir una elevada respuesta inflamatoria y/o probabilidad de bacteriemia).

Por otro lado, además de la eficacia y efectividad para el paciente, la implantación de la GPC también obtiene una mayor eficiencia para el sistema, ya que además de evitar ingresos innecesarios y sus costes consigue una reducción de la estancia hospitalaria y del tiempo de tratamiento antibiótico (2,25 días de G1 al G4). Otro aspecto aportado por nuestro trabajo es la reducción del tiempo de estabilización clínica (0,54 días), que como

hemos visto se relaciona con la administración precoz del antibiótico en el SU y con la liberación de camas hospitalarias más rápida.

Aunque pensamos que este trabajo refleja el cambio de manejo y la mejora de la atención global al paciente con NAC en nuestro SU, tanto tras cada intervención como desde el inicio (año 2008) hasta el término (2012) del estudio, debemos considerar sus limitaciones. Entre éstas se encuentran el carácter unicéntrico, no tener un grupo comparador externo, y que en determinadas comparaciones realizadas la muestra pudo resultar corta. Por ejemplo, cuando tratamos de establecer comparaciones entre subgrupos según el PSI o la gravedad clínica (sepsis, SG y SS). También hay que considerar que los médicos responsables en los cuatro grupos no fueron los mismos (existió un cambio estimado del 80% de *urgenciólogos* y residentes entre los cuatro periodos) por lo que podría producirse un sesgo según la experiencia y adherencia a la GPC de unos y otros. Aunque se cuantificaron, no se analizaron las causas de los ingresos inadecuados y hay que recordar que muchos otros factores, además del PSI o de los criterios adicionales señalados pueden tener un peso importante y lógico en la decisión del ingreso, por lo que algunos casos podrían tener una justificación no contemplada derivada del juicio clínico del *urgenciólogo* con experiencia. Otro aspecto a señalar es que el periodo de recogida de casos no fue un año natural para los distintos grupos (lo que eliminaría una posible variación etiológica según la estacionalidad). Aunque, como hemos visto, no hubo diferencias significativas en los diagnósticos encontrados desde el punto de vista proporcional aunque fuera mayor en números absolutos en el G2 y G4. También hay que asumir que la valoración por los dos colaboradores externos independientes (pese a que se excluyeron los casos donde existían discrepancias) podría incluir siempre algún componente subjetivo. Por otro lado el estudio no recoge el tiempo de evolución de la clínica de la NAC, lo que podía ser un factor que modificase algunos valores e interpretación de los biomarcadores. Finalmente, cabe señalar que no se diferenció ni se excluyó, como sí se hizo con los pacientes con inmunodepresión conocida u hospitalización reciente, a los posibles casos de neumonía asociada a cuidados sanitarios al no estar este aspecto recogido en el PSI ni en estudios previos con los que comparamos este trabajo.

A pesar de estas limitaciones creemos que este estudio puede servir de referencia y ejemplo de cómo mejorar la atención para el conjunto de los pacientes que acuden al SU con NAC y que el uso de biomarcadores puede representar en algunos casos un criterio decisivo para la toma de decisiones. En este sentido creemos necesario que futuras inves-

tigaciones deberán validar y asignar el papel de los biomarcadores en el manejo de la NAC.

En conclusión, las intervenciones formativas a través de la implementación y seguimiento de una GPC que incluya el uso del PSI y los biomarcadores mejoran de forma significativa el proceso asistencial de la NAC al disminuir la mortalidad intrahospitalaria y la global a los 30 días, conseguir una mayor adecuación de las decisiones de destino del paciente, aumentar la administración precoz y adecuada del antibiótico y disminuir los tiempos de estabilización clínica y de estancia hospitalaria. Además, queda demostrado que todos los efectos beneficiosos se pierden a lo largo del tiempo y es necesario repetir periódicamente las acciones formativas para mantener o reforzar los mismos.

#### **Conflicto de intereses:**

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

#### **Agradecimientos:**

A los servicios de admisión-documentación y microbiología del Complejo Hospitalario de Toledo por su ayuda en la recogida de datos y elaboración del manuscrito. A todos los médicos que con su adhesión a las guías hicieron posible el estudio y mejoraron la asistencia a los pacientes con neumonía.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Julián-Jiménez A, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya MS, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. Monografías Emergencias. 2009;3:1-21.
2. Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM. Estudio INFURG-SEMES: Epidemiología de las Infecciones en los Servicios de Urgencias Hospitalarios y evolución en la última década. Emergencias. 2013;(en prensa).
3. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2010;46:543-58.
4. Torres A, Barberán J, Falgera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea, et al. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc). 2013;140:223.e1-223.e19.
5. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Parejo R, Laín-Terés N, Cuena-Boy R, Lozano-Ancín A. Mejora del manejo de la Neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. Arch Broconeumol. 2013;49:230-40.
6. Julián-Jiménez A ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? Emergencias. 2011;23:161-3.
7. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:757-62.
8. Labarere J, Stone RA, Obrosky DS, Yealy DM, Meehan TP, Fine JM, et al. Comparison of outcomes for low-risk outpatients and inpatients with pneumonia. A propensity-adjusted analysis. Chest. 2007;131:480-8.
9. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Ortega M, Idoiaga I, et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design. Clin Infect Dis. 2004;39:955-63.
10. Blasi F, Iori I, Bulfoni A, Corrao S, Costantino S, Legnani D. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments? Eur Respir J. 2008;32:902-10.
11. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Candel González FJ. ¿Cuándo, dónde y cómo ingresar al paciente con neumonía adquirida en la comunidad? Rev Clin Esp. 2013;213:99-107.
12. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell D, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community- acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007;44(Supl 2):S27-72.
13. González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:173-80.

14. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Laín N. ¿Es posible mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias? Arch Bronconeumol. 2010;46:445-50.
15. Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, Silver MP, Snow GL, Hale D. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. Chest. 2006;130:794-9.
16. Delgado M, Álvarez MM, Carrascosa I, Rodríguez-Velasco M, Barrios JL, Canut A. Uso rutinario del Pneumonia Severity Index en el servicio de urgencias: efecto sobre indicadores de proceso y resultado en neumonía adquirida en la comunidad. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:289-97.
17. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderias L, et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR-SEPAR). Arch Bronconeumol. 2005;41:272-89.
18. Julián-Jiménez A, Menéndez Villanueva R, Aspa Marco FJ, Candel González FJ, Dorca Sagatal J, González del Castillo J. Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Madrid: Edicomplet; 2008. (Consultado 1 Febrero 2013). Disponible en: [http://www.infurg-semes.org/es/documentos-de-consenso/2008/06/consenso\\_semes\\_separ\\_manejo\\_de\\_la\\_neumonia\\_adquirida\\_en\\_la\\_comunidad\\_en\\_urgencias.htm](http://www.infurg-semes.org/es/documentos-de-consenso/2008/06/consenso_semes_separ_manejo_de_la_neumonia_adquirida_en_la_comunidad_en_urgencias.htm)
19. Julián-Jiménez A, González J, Candel F.J. Grupo NAC-INFURG-SEMES. Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Madrid: INFURG-SEMES;2011. (Consultado 1 Febrero 2013). Disponible en: [http://www.infurg-semes.org/es/guias-y-manuales/2012/10/manejo\\_de\\_la\\_neumonia\\_adquirida\\_en\\_la\\_comunidad\\_en\\_los\\_servicios\\_de\\_urgencias\\_formato\\_lectura.htm](http://www.infurg-semes.org/es/guias-y-manuales/2012/10/manejo_de_la_neumonia_adquirida_en_la_comunidad_en_los_servicios_de_urgencias_formato_lectura.htm)
20. Tudela P, Prat C, Lacombe A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. Emergencias. 2012; 24: 348-56.
21. Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser los más útiles? Emergencias. 2012;24:343-5.
22. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336:243-50.
23. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference". Intensive Care Med. 2003;29:530-8.
24. Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis. 1987;40:373-83.
25. Halm EA, Teirstein AS. Management of community acquired pneumonia. N Engl J Med. 2002;347:2039-45.

26. Dambrava PG, Torres A, Vallés X, Mensa J, Marcos MA, Peñarroya G, et al. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *Eur Respir J*. 2008;32:892-901.
27. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 2010;138:121-9.
28. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2010;14:203.
29. Renaud B, Coma E, Labarere J, Hayon J, Roy PM, Boureaux H, et al. Routine use of the pneumonia severity index for guiding the site-of treatment decision of patients with pneumonia in the emergency department: a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007;44:41-9.
30. Aujesky D, McCausland JB, Whittle J, Scott D, Yealy DM, Fine MJ. Reasons why emergency department providers do not rely on the Pneumonia Severity Index to determine the initial site of treatment for patients with pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2009;49:e100-108.
31. Hinojosa Mena-Bernal J, Hinojosa Mena-Bernal C, González Sarmiento E, Almaraz Gómez A, Martín Santos S, Zapatero Gaviria A. Adecuación de los ingresos y de la asistencia facilitada a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Clin Esp*. 2011;211:179-86.





**5.3.- Julián-Jiménez A, Timón J, Laserna EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo MJ, Cabezas-Martínez A, et al. Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.015>.**

 ELSEVIER DOYMA	<h2>Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica</h2> <p><a href="http://www.elsevier.es/eimc">www.elsevier.es/eimc</a></p>	
<p>Original</p> <p>Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias</p> <p>Agustín Julián-Jiménez<sup>a,*</sup>, Jesús Timón Zapata<sup>b</sup>, Emilio José Laserna Mendieta<sup>b</sup>, Isabel Sicilia-Bravo<sup>b</sup>, María José Palomo-de los Reyes<sup>a</sup>, Ángeles Cabezas-Martínez<sup>b</sup>, Natividad Laín-Terés<sup>a</sup>, Josefa Estebaran-Martín<sup>a</sup>, Agustín Lozano-Ancín<sup>a</sup> y Rafael Cuenca-Boy<sup>c</sup></p> <p><sup>a</sup> Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España <sup>b</sup> Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España <sup>c</sup> Farmacología Clínica, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España</p>		



## RESUMEN:

### PODER DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LOS BIOMARCADORES PARA MEJORAR EL MANEJO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS

**Objetivos:** Analizar la utilidad y la capacidad de los biomarcadores (proteína C reactiva [PCR], región medial de la proadrenomedulina [MR-proADM], procalcitonina [PCT]) y lactato para pronosticar mortalidad a corto y medio plazo comparándolas con las escalas pronósticas de gravedad (EPG) habitualmente utilizadas en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y para orientar la sospecha etiológica de *Streptococcus pneumoniae* y bacteriemia.

**Métodos:** Estudio observacional, prospectivo y analítico de pacientes diagnosticados de NAC en un servicio de urgencias (SU). Se recogieron variables sociodemográficas, de comorbilidad, índice de Charlson, nivel de prioridad según el sistema español de triaje (SET), grados del *Pneumonia Severity Index* (PSI) y CURB-65 (acrónimo de confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad  $\geq 65$  años), criterios de NAC grave, estudios microbiológicos, determinaciones analíticas y de los biomarcadores. Se realizó seguimiento durante 180 días para calcular el poder pronóstico de mortalidad y el rendimiento diagnóstico de bacteriemia y etiológico.

**Resultados:** Se incluyeron 127 pacientes. La mortalidad a los 30 días fue del 10,3% (13) y a los 180 días de 22,6% (28). Los hemocultivos fueron positivos en 29 casos (23%) y se diagnosticó *S. pneumoniae* como patógeno causante en 28 (22,2%). El lactato y la MR-proADM consiguen un área bajo la curva ROC (ABC-ROC) para predecir mortalidad a los 30 días de 0,898 (IC 95%: 0,824-0,973;  $p < 0,0001$ ) y de 0,892 (IC 95%: 0,811-0,974;  $p < 0,0001$ ), respectivamente, y la MR-proADM, de 0,921 (IC 95%: 0,874-0,968;  $p < 0,0001$ ) a los 180 días. Para la predicción de bacteriemia la PCT obtiene un ABC-ROC de 0,952 (IC 95%: 0,898-1;  $p < 0,0001$ ) y con un punto de corte  $PCT \geq 0,95$  ng/ml, un valor predictivo negativo (VPN) del 97,8% y coeficiente de probabilidad positivo (CP+) de 9,03. Para predecir etiología por *S. pneumoniae* una  $PCT > 0,85$  ng/ml obtiene un valor VPN del 96,6% y CP+ de 5,89.

**Conclusiones:** En los pacientes con NAC la MR-proADM y el lactato presentan una capacidad pronóstica de mortalidad intrahospitalaria a los 30 días similar o superior al PSI, CURB-65, SET y criterios de NAC grave ( $p > 0,05$ ), mientras que para la predicción de mortalidad a 180 días la MR-proADM es superior a las EPG y al resto de biomarcadores ( $p < 0,05$ ), y aumenta su ABC al combinarla con el PSI, CURB-65 y SET. Por otro lado, la PCT consigue un gran rendimiento diagnóstico para descartar bacteriemia y orientar la etiología por *S. pneumoniae*.

**Palabras clave:** Neumonía adquirida en la comunidad. Pneumonia Severity Index. Mortalidad. Urgencias. Biomarcadores. Bacteriemia. Procalcitonina. Proteína C reactiva. Proadrenomedulina. Lactato.

## ABSTRACT:

# DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC POWER OF BIOMARKERS TO IMPROVE THE MANAGEMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

**Objectives:** To analyse the usefulness and performance of several biomarkers [C-reactive protein (CRP), mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), procalcitonin (PCT)] and lactate in predicting short and medium-term mortality compared with the prognostic severity scales (PSS) usually employed for community-acquired pneumonia (CAP) and in assessing the aetiological suspicion of infection by *Streptococcus pneumoniae* and bacteremia.

**Methods:** Observational, prospective and analytical study was conducted on patients who were diagnosed with CAP in our emergency department (ED). The data collected included socio-demographic and comorbidity variables, Charlson index, priority level according to the Spanish Triage System (STS), stage in the Pneumonia Severity Index (PSI) and in the CURB-65 (confusion, urea, respiratory rate, blood pressure and age  $\geq 65$  years), criteria of severe CAP, microbiological studies, and biomarkers determinations. The patients were followed-up for 180 days to calculate the prognostic power and the diagnostic performance for bacteremia and aetiology.

**Results:** A total of 127 patients were finally enrolled in the study. The 30-day mortality was 10.3% (13), and 22.6% (28) at 180 days. Blood cultures were positive in 29 patients (23%) and *S. pneumoniae* was identified as the responsible pathogen in 28 cases (22.2%). The area under the ROC curve (AUC-ROC) for lactate and MR-proADM to predict 30-day mortality was 0.898 (95% CI: 0.824-0.973;  $P < .0001$ ) and 0.892 (95% CI: 0.811-0.974;  $P < .0001$ ), respectively, and for MR-proADM at 180 days it was 0.921 (95% CI: 0.874-0.968;  $P < .0001$ ). The AUC-ROC for PCT to predict bacteremia was 0.952 (95% CI: 0.898-1.000;  $P < .0001$ ) and, considering a cut-off value  $\geq 0.95$  ng/ml, the negative predictive value (NPV) and the likelihood ratio (LR+) were 97.8% and 9.03, respectively. Using a PCT cut-off value  $> 0.85$  ng/ml, the NPV and the LR+ were 96.6% and 5.89%, respectively, to predict a *S. pneumoniae* infection.

**Conclusions:** MR-proADM and lactate showed a similar or even better performance for 30-day intrahospital mortality than PSI, CURB-65, STS and CAP severity criteria in patients diagnosed with CAP ( $P > .05$ ). Furthermore, the MR-proADM capacity to predict 180-day mortality was higher than PSS and the rest of biomarkers ( $P > .05$ ), and its AUC-ROC increased if it was used in combination with PSI, CURB65 and STS. The determination of PCT has a remarkable diagnostic performance to rule out bacteremia and to orientate the aetiology towards a *S. pneumoniae* infection.

**Keywords:** Community-acquired pneumonia. Pneumonia Severity Index. Mortality. Emergency Department. Biomarkers. Bacteremia. Procalcitonin. C-reactive protein. Pro-adrenomedullin. Lactate.

## **INTRODUCCIÓN**

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) representa la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en los países occidentales (10-14%) y es el origen de la mayoría de sepsis graves (SG) y shock sépticos (SS) que se atienden en los servicios de urgencias (SU)<sup>1-3</sup>. Existe gran variabilidad en el manejo de todos los aspectos diagnóstico-terapéuticos de los pacientes con NAC, lo que constituye una de las razones que explican la existencia de diferencias llamativas en las tasas de ingreso (22-61%), la consecución de diagnóstico microbiológico, la solicitud de estudios complementarios, la elección de la pauta antimicrobiana o la intensidad de cuidados ofrecida<sup>4,5</sup>. El 75% de todas las NAC son atendidas en los SU en algún momento de su evolución<sup>1-3</sup>, de ahí el importante papel del médico de urgencias (MU) en el manejo inicial de estos procesos, hecho que podrá marcar su evolución y su morbilidad<sup>6</sup>. De las decisiones más importantes que debe tomar el MU, determinar la necesidad de ingreso del paciente, su ubicación adecuada y los cuidados que se precisan van a condicionar tanto el pronóstico (morbimortalidad) como la decisión de solicitud de pruebas de laboratorio, los estudios microbiológicos, la elección de la pauta antimicrobiana inicial o la intensidad de la observación clínica, que constituyen los factores más determinantes en la evolución y en la mortalidad de estos pacientes<sup>7,8</sup>.

En la búsqueda de herramientas objetivas de ayuda para el clínico para intentar establecer el diagnóstico precoz, el pronóstico, la gravedad, la sospecha de bacteriemia y la posible etiología bacteriana de la NAC, últimamente se han publicado estudios y revisiones que señalan la utilidad de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRII) en los SU<sup>9-13</sup> y especialmente en la NAC<sup>14-22</sup>, que han incluido, entre otros, a la proteína C reactiva (PCR), las interleucinas (IL) 6 y 8, la proendotelina-1, la coceptina, el dímero D, el pro-péptido atrial natriurético (proANP), etc. Pero entre ellos destacan la región medial de la pro-adrenomedulina (MR-proADM)<sup>10,11,20,23-28</sup>, con resultados comparables a las escalas pronósticas de gravedad (EPG) en cuanto a la estimación de mortalidad a los 28-30, 90, 180 y 365 días, y la procalcitonina (PCT), muy sensible y específica para predecir infección bacteriana y poder orientar hacia el patógeno causante de la NAC<sup>29-31</sup>, su evolución clínica (a SG-SS)<sup>32,33</sup>, la posibilidad de bacteriemia<sup>18,19</sup>, la mortalidad<sup>34,35</sup> y para servir de guía del tratamiento antibiótico (AB) en la NAC<sup>11,36</sup>. El lactato, considerado el mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular, está incluido en todas las recomendaciones de valoración de los pacientes con SG y SS en los SU<sup>37,38</sup>. Sus valores > 2,5 mmol/l deben ser estrechamente vigilados y monitorizados clínicamente al ser un

predictor independiente de gravedad (SG-SS), mala evolución clínica y mortalidad<sup>11</sup>. La PCR plantea bastantes limitaciones en su capacidad diagnóstica (de infección bacteriana, sepsis, SG-SS) y pronóstica (bacteriemia, mortalidad)<sup>10</sup>. La PCT es una proteína sintetizada primordialmente en la glándula tiroides y las células neuroendocrinas del pulmón, pero muchos otros tejidos pueden producir PCT en situaciones de infección bacteriana y sepsis y sus niveles tienen relación con la carga bacteriana y/o la concentración de endotoxina<sup>11</sup>. Como nuevo BMRII, desde hace unos años se utiliza la MR-proADM. Dado que la medición de adrenomedulina (ADM) es difícil (vida media corta y gran unión a receptores), se utiliza la MR-proADM, que tiene más estabilidad<sup>26</sup>. Su concentración aumenta en las situaciones de estrés celular y es reconocida como BMRII. La MR-proADM se ha mostrado superior respecto a la PCT en la capacidad predictiva de mortalidad a corto (7-30 días) y medio plazo (90-180 días), e incluso en estudios con seguimiento de un año<sup>7,10,23,25</sup>.

En cuanto a la orientación etiológica, se encuentra mayor inflamación sistémica y niveles más elevados de BMRII en las NAC con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* que progresan a SG o SS. Este patógeno hay que sospecharlo si la PCT es > 1-2 ng/ml, y en esta situación habría que plantear el cubrir empíricamente la posibilidad de una NAC bacteriémica<sup>19,22,29,39</sup>.

Respecto a la valoración pronóstica de la NAC, la combinación de los BMRII (PCR, MRproADM o PCT) con las EPG ha demostrado aumentar la capacidad predictiva de estas y ser la asociación con mayor poder pronóstico por encima de cualquier estimación individual de una EPG o un BMRII<sup>15,25,28</sup>, por lo que si están disponibles en los SU podrían mejorar la adecuación de los ingresos en la NAC<sup>7</sup>, pero no debe olvidarse considerar si el paciente ha recibido tratamiento AB previamente, ya que los niveles de PCT, PCR y leucocitos se modifican y alteran su capacidad predictiva en pacientes que los recibieron en las 72 h anteriores<sup>10</sup>.

Los objetivos de este trabajo fueron analizar y comparar la posible utilidad y capacidad predictiva de gravedad, mortalidad a corto y medio plazo, bacteriemia y posible etiología bacteriana (especialmente *S. pneumoniae*) en la NAC de algunos de los BMRII más utilizados y prometedores en los SU [PCR, MR-proADM, PCT, lactato] junto a otros parámetros analíticos, EPG y al sistema español de triaje (SET).

## **PACIENTES Y MÉTODO**

### ***Sitio del estudio***

El estudio se realizó en el Complejo Hospitalario de Toledo, un centro de tercer nivel de 780 camas perteneciente al Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM) y con un área de referencia de 437.000 personas.

### ***Diseño del estudio***

Estudio observacional, prospectivo y analítico de pacientes diagnosticados de NAC en un SU. Se realizó un seguimiento del paciente durante 180 días.

### ***Periodos del estudio y población estudiada***

Desde diciembre de 2011 hasta mayo de 2012 se incluyó de forma consecutiva a los pacientes adultos ( $\geq 14$  años) diagnosticados de NAC en el SU. Se definió NAC ante la existencia de una clínica aguda compatible (tos, disnea, fiebre, dolor torácico pleurítico, alteración del nivel de consciencia, etc.) y su demostración radiológica (presencia de infiltrado/s pulmonar/es no conocidos previamente). Se excluyó a los pacientes inmunodeprimidos (con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, pacientes con trasplante de víscera sólida, esplenectomía, tratados con 10mg o más de prednisona al día o equivalentes durante más de 30 días, o tratados con otros agentes inmunodepresores en el último año), los hospitalizados en los 30 días previos, los pacientes con otro diagnóstico agudo cardiovascular o pleuropulmonar simultáneo con el de NAC, los que tuvieron un diagnóstico final de tuberculosis o absceso de pulmón y a los que no se mantuvo el diagnóstico de NAC o se cambió durante el tiempo que duró el estudio. Tampoco se incluyó en el estudio a los pacientes que fueron diagnosticados de un segundo episodio de NAC durante el periodo del mismo. El estudio cumplía las normas éticas de nuestro hospital y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro centro. Todos los datos codificados se manejaron con confidencialidad y con el único conocimiento del equipo investigador. El seguimiento de todos los pacientes se realizó a través de la historia clínica informatizada del SU, hospitalaria y de atención primaria y con contacto telefónico previo consentimiento cuando fue necesario confirmar algún dato de seguimiento. El estudio no supuso ninguna intervención terapéutica ni tuvo ninguna implicación clínica.



### ***Variables recogidas***

En todos los pacientes se realizó el protocolo de estudio establecido que incluía el cálculo del valor o grado y la recogida de todas las variables sociodemográficas, clínicas, exploratorias, analíticas y radiológicas incluidas en el *Pneumonia Severity Index* (PSI)<sup>40</sup>, en la escala CURB-65 (acrónimo de confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad  $\geq 65$  años)<sup>41</sup>, en los criterios de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y NAC grave (NACG) del año 2007 de *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society* (IDSA/ATS)<sup>3</sup> y en los criterios de definición de sepsis, SG y SS según la conferencia de expertos de sepsis de 2001<sup>42</sup>. Se calculó el valor del índice de Charlson<sup>43</sup> original y ponderado por la edad y el nivel de prioridad y clasificación en el SU según el SET<sup>44</sup> (sistema estructurado de priorización de la asistencia en el SU según estimación de gravedad clínica en el momento de la valoración del paciente). A estas variables se añadieron: la toma de tratamiento antimicrobiano previo (durante las 72 h antes de su consulta en el SU), ser fumador, el número de comorbilidades incluyendo las recogidas en el PSI más diabetes y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tiempo de sintomatología previa, el tratamiento con oxígeno crónico domiciliario, el registro de pulsioximetría (saturación de O<sub>2</sub>), la solicitud y valores de PCR, PCT, lactato, recuento de leucocitos y proporción de cayados. Se reservó parte del plasma para la posterior determinación de la MR-proADM. Los estudios microbiológicos se realizaron sistemáticamente (hemocultivos, antigenuria en orina, cultivo de esputo, serologías para virus y bacterias (segunda muestra a los 30 días) y diagnóstico directo de virus (estos últimos ante la sospecha clínica). La mortalidad en los ingresados en planta y en la UCI y la global a los 30 días (corto plazo) y a los 180 días (medio plazo) se consideraron como las variables primarias, y como variables de resultado secundarias se incluyeron: tiempos de estabilización clínica según los criterios de Halm<sup>45</sup> y de estancia hospitalaria, consecución de diagnóstico microbiológico y patógenos confirmados, existencia de bacteriemia, antigenuria positiva, destino del paciente (alta, observación, unidad de corta estancia, planta, UCI o fallecimiento en el SU).

### ***Definiciones, técnicas y métodos establecidos para las muestra***

Se definió como NACG y su necesidad de valoración por UCI cuando los pacientes cumplieran un criterio mayor o 3 menores según la normativa IDSA/ATS de 2007<sup>3</sup>. Para valorar el pronóstico de los pacientes con NAC y la decisión de ingreso se utilizó el PSI o índice de gravedad de la neumonía (IGN), cuyas clases de riesgo se crearon de acuerdo con las pro-

puestas de los autores originales<sup>40</sup>. La priorización de la asistencia de los pacientes en el SU se realizó por el SET<sup>44</sup> que clasifica a los pacientes en 5 niveles (I: prioridad absoluta con atención inmediata, II: situaciones muy urgentes de riesgo vital o inestabilidad, III: urgente pero estable hemodinámicamente con potencial riesgo vital que probablemente exige pruebas diagnósticas y/o terapéuticas, IV: urgencia menor, potencialmente sin riesgo vital para el paciente, y V: no urgencia). Las técnicas y métodos utilizados en las muestras se describen en la tabla 1.

### **Análisis estadístico**

Se utilizaron medias y sus desviaciones estándar (DE), rangos, medianas y porcentajes, según procediera, para describir las características demográficas, comorbilidades, clínicas y radiológicas. Además, para la estimación de los valores poblacionales se calcularon los límites de los intervalos de confianza (IC) al 95% de medias y porcentajes (binomiales exactos, en este caso). Para la comparación de la distribución de los biomarcadores, lactato y recuento de leucocitos entre los grupos formados según el PSI (I-III frente a IV-V), la presencia o ausencia de bacteriemia, la etiología (neumococo frente al resto de patógenos), la existencia o no de SG y SS y la toma de AB previo se utilizaron las pruebas de ji al cuadrado o exacta de Fisher, la t de Student y la U de Mann-Whitney, según fueran aplicables. Se consideró como significativo un valor de  $p < 0,05$  y todos los contrastes fueron bilaterales. La eficacia de los distintos biomarcadores para el diagnóstico de bacteriemia y del *S. pneumoniae* como patógeno causal, y para la predicción de mortalidad intrahospitalaria, a los 30 y 180 días se estudió mediante el análisis de las curvas ROC (*receiver operating characteristic*). Así, para la estimación del rendimiento diagnóstico poblacional se calculó el IC 95% del área bajo la curva (ABC) de la curva ROC de cada marcador y se comparó frente al valor neutro (0,5). Los errores estándar de las ABC se calcularon por métodos no paramétricos. Además, se comparó la ABC-ROC del biomarcador con mayor rendimiento diagnóstico en cada uno de los resultados estudiados con las ABC del resto de BMRII mediante el método descrito por Hanley y McNeil<sup>46</sup>. Se determinaron los puntos de corte en los valores de los BMRII con mayor capacidad diagnóstica que maximizaba la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos (VP) y falsos positivos (FP) mediante el índice de Youden. Se halló la sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN), el coeficiente de probabilidad positivo

(CP+) y negativo (CP-) para cada resultado estudiado así como sus IC 95% por métodos binomiales exactos y por el de Taylor para los CP.

**Tabla 1**

**Métodos y técnicas aplicadas en el procesamiento de las muestras**

**PCR:** Valores de referencia de nuestro laboratorio: PCR: 0-8 mg/L. Método de determinación: inmunoanálisis enzimático cuantitativo (Slides VITROS CRP®). Sensibilidad: 1 mg/l

**PCT:** Valores de referencia: < 0,5 ng/ml. Método: inmunoanálisis cuantitativo de electroquimioluminiscencia ELECSYS (BRAHMS PCT®). Sensibilidad: 0.02 ng/ml

**Lactato:** Gasometría arterial y venosa (sangre total), valores de referencia: 5 - 20 mg/dl (0,55-2,22 mmol/l). Determinación por amperometría (electrodo selectivo). Sensibilidad: 0,3 mmol/l

**MR-proADM:** Valores de referencia (mediana): <0,39 nmol/l. Percentil 97,5%:<0.55 nmol/l. Método Inmunoanálisis de fluorescencia (TRACE) en muestras de plasma-EDTA (Kryptor, BRAHMS AG®, Hennigsdorf, Alemania) de valoración cuantitativa. Sensibilidad: 0.05 nmol/l. Los reactivos para el presente estudio fueron suministrados por Thermo Scientific (BRAHMS Iberia S.L)

**Hemocultivos:** 2 frascos aeróbicos y 2 anaerobios (BD BACTEC®) procesados mediante el sistema automático Bactec/Alert® (BioMérieux, Durham, N.C)

**Antigenuria para neumococo:** Método de inmunocromatografía de membrana (Binax NOW®)

**Antigenuria para *Legionella*:** Método de inmunocromatografía de membrana (Binax NOW®). *Legionella pneumophila* serogrupo 1.

**Espuito:** Cultivo con siembra directa cuando fueron adecuados (*Legionella*: inmunofluorescencia directa Ag. *Legionella pneumophila*).

**Diagnóstico directo virus:**

-Pruebas de detección de antígeno en muestras respiratorias (exudado nasofaríngeo, aspirado nasofaríngeo, lavado broncoalveolar, aspirado bronquial): método inmunocromatografía para antígenos de virus respiratorio sincitial y virus influenza A y B.

-Pruebas de detección genómica en muestras respiratorias (exudado nasofaríngeo, aspirado nasofaríngeo, lavado broncoalveolar, aspirado bronquial). Método PCR tiempo real: ARN virus respiratorio sincitial, ARN virus influenza A y B, ADN citomegalovirus.

**Diagnóstico indirecto (serología) virus y bacterias:**

-Enzimoimmunoanálisis (EIA): Anticuerpos IgM e IgG anti *Clamydophila pneumoniae*, anti *Mycoplasma pneumoniae* y anti citomegalovirus

-Inmunofluorescencia indirecta (IFI): anticuerpos IgG anti *Legionella pneumophila* serogrupos 1-6

-Fijación de complemento: anticuerpos totales anti virus respiratorio sincitial, anti virus influenza A, anti virus influenza B, anti virus parainfluenza y anti adenovirus.

MR-proADM: región medial de la pro-adrenomedulina; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina.

Para el estudio de la capacidad predictiva de mortalidad a los 30 y 180 días de las combinaciones de la MR-proADM con las escalas PSI, CURB-65 y SET se elaboró un modelo de ajuste por regresión logística diferenciado en las variables independientes (MR-proADM y PSI, MR-proADM y CURB-65 y MR-proADM y SET). Las probabilidades así calculadas fueron sometidas a un análisis de curvas ROC y a los mismos procedimientos que los marcadores individuales. Para medir la correlación entre variables se usó el coeficiente de correlación de Pearson. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 11 para Windows, MS-Excel y la calculadora para pruebas diagnósticas realizada elaborada por J. Zamora y V. Abaira, de la unidad de bioestadística del Hospital Ramón y Cajal (disponible en: <http://www.hrc.es/investigacion/diag/herramientas.htm#soft>).



## RESULTADOS

Durante los meses que duró el estudio se atendieron 465 urgencias/día y la incidencia de la NAC en pacientes  $\geq 14$  años supuso el 0,96% de todos los enfermos vistos en el SU (3,5 casos/1.000 habitantes/año). Se incluyeron 165 pacientes consecutivos que cumplían los criterios de inclusión, de los cuales 39 (23,6%) fueron excluidos durante el ingreso o el seguimiento por no confirmarse el diagnóstico de NAC o asociarse este a otros diagnósticos cardiovasculares agudos (no considerados como complicaciones de la propia NAC) que podrían interferir en los niveles de biomarcadores. Así, un total de 127 pacientes se incorporaron al estudio. La edad media fue de  $65,80 \pm 20,02$  años, y 74 de ellos eran hombres (58,3%).

Las características sociodemográficas, clínicas y de gravedad, las comorbilidades (y el cálculo del índice de Charlson original y ponderado) y la distribución de los pacientes según la clasificación del PSI, escala CURB-65 y SET de todos los enfermos del estudio se muestran en la tabla 2.

Las características radiológicas, gasométricas, hallazgos de laboratorio y valores de los BMR II (PCR, PCT y MR-proADM) y lactato (valores globales y por grupos de gravedad estimada según el PSI) se muestran en la tabla 3. El número de leucocitos, una proporción de  $> 10\%$  de cayados y la PCR no se relacionaron significativamente con los niveles del PSI ( $p > 0,05$ ), pero sí existieron diferencias significativas entre grupos de PSI I-III y PSI IV-V en los valores medios de PCT ( $p = 0,001$ ), lactato ( $p < 0,001$ ) y MR-proADM ( $p < 0,001$ ).

La mortalidad global intrahospitalaria fue del 8,3% (11), a los 30 días fue del 10,3% (13) y a los 180 días de 22,6% (28). El destino inicial de los pacientes desde el SU, los tiempos de estancia hospitalaria y de estabilización clínica se describen en la tabla 4.

La identificación del patógeno causante de la NAC se realizó en 60 casos (46,8%), con la siguiente distribución: *S. pneumoniae* 24 (19%), *Legionella* sp. 6 (4,8%), *Mycoplasma pneumoniae* 4 (3,2%), *Chlamydomphila pneumoniae* 4 (3,2%), *Enterobacteriaceae* sp. 4 (3,2%), *Pseudomonas* sp. 3 (2,4%), *Haemophilus influenzae* 2 (1,6%), *Staphylococcus aureus* 2 (1,6%), *Moraxella catarrhalis* 1 (0,8%), virales 5 (4%) y 4 mixtas (*S. pneumoniae* más virus o atípicas) (3,2%). En un caso se perdieron las muestras microbiológicas. De los 126 hemocultivos realizados fueron positivos 29 (23%), en 23 de ellos (79,3%) se aisló *S. pneumoniae*, y de las 126 muestras en orina, en 25 (19,8%) se obtuvo una antigenuria positiva: 20 para neumococo (80%) y 5 para *Legionella* (20%). En 12 de los 45 cultivos de

esputo sembrados se consiguió el diagnóstico microbiológico. Se procesaron 96 muestras serológicas para virus y bacterias atípicas, resultando positivas 13, y el diagnóstico directo de virus influenza se realizó en 4 ocasiones.

### ***Utilidad y capacidad de los biomarcadores para pronosticar mortalidad y su rendimiento diagnóstico***

En la figura 1 se describen los valores de ABC-curvas ROC de los BMRII (MR-proADM, PCT, PCR), lactato, recuento de leucocitos, PSI, CURB-65, SET, criterios NACG y del índice de Charlson para la capacidad de predicción de mortalidad intrahospitalaria, a los 30 y 180 días.

Para la predicción de *mortalidad intrahospitalaria* (en el SU o hasta el alta), tanto el lactato como la MR-proADM son los BMRII que consiguen los mejores resultados y superan ligeramente a la capacidad predictiva de mortalidad del PSI, CURB-65, SET o criterios de NACG. No existen diferencias significativas ( $p > 0,05$  en todos los casos) entre el ABC-ROC del lactato y las de MR-proADM, PSI, CURB-65, criterios NACG y SET. En cuanto a las escalas pronósticas, el SET consigue mejor ABC que el PSI, CURB-65 y criterios de NACG ( $p > 0,05$ ). La PCR, PCT y el recuento de leucocitos muestran menor capacidad predictiva que el lactato y MR-proADM. El índice de Charlson tiene menor poder que el resto de EPG y el SET ( $p > 0,05$ ). Para el lactato, el punto de corte (PC) con mayor capacidad diagnóstica encontrado fue de 3,38 mmol/l (30,5 mg/dl), y para la MR-proADM, de 1,92 nmol/l (todos los valores de los rendimientos diagnósticos se muestran en la tabla 5).

En relación con la *mortalidad a los 30 días* los resultados son muy parecidos a los descritos para la mortalidad intrahospitalaria, con un ligero aumento de las ABC del PSI, CURB-65, PCT, PCR y MR-proADM). El ABC-ROC del lactato y la MR-proADM son casi superponibles con la misma relación comparativa con PSI, CURB-65, SET y criterios NACG. La PCR y el recuento de leucocitos no ofrecen un rendimiento diagnóstico significativo ( $p > 0,05$ ). A los 30 días la MR-proADM es la variable que ofrece mayor ABC, aunque no con diferencias significativas ( $p > 0,05$  en todos los casos) frente al ABC del lactato y las de PSI, CURB-65, criterios NACG y SET.

El PC con mayor capacidad diagnóstica encontrado para la MR-proADM fue de 1,85 nmol/l (todos los valores de los rendimientos diagnósticos se muestran en la tabla 5).

Por otro lado, en la tabla 6 se muestran los valores de los modelos combinando las respectivas ABC-ROC de MR-proADM con el PSI, CURB-65 y SET que obtienen un mayor poder pronóstico que estas de forma individual. No hay diferencias significativas al comparar las combinaciones de MR-proADM con PSI, CURB-65 y SET entre ellas ( $p < 0,05$ ). La combinación de MR-proADM+ PSI tiene una S del 100%, una E del 79%, un VPN del 100% y un CP+ de 4,8.

Para la predicción de *mortalidad a 180 días* sí existen diferencias más evidentes en cuanto al poder de predicción, de manera que la MR-proADM se muestra claramente superior al resto de BMRII y a las escalas pronósticas y de gravedad, consiguiendo un ABC-ROC de 0,921 (IC 95%: 0,874-0,968) a los 180 días, claramente superior al resto. La PCR y los leucocitos tampoco alcanzan significación estadística ( $p > 0,05$ ) ni valor pronóstico útil (todos los resultados en la figura 1).

El PC con mayor capacidad diagnóstica encontrado de la variable con mayor poder pronóstico (MR-proADM) fue de 1,56 nmol/l (los valores de los rendimientos diagnósticos se muestran en la tabla 5). Finalmente, en la tabla 6 se muestran los valores de los modelos combinando las respectivas ABC-ROC de MR-proADM con el PSI, CURB-65 y SET, que obtienen un mayor poder pronóstico que estas de forma individual. No hay diferencias significativas al comparar las combinaciones de MR-proADM con PSI, CURB-65 y SET entre ellas ( $p < 0,05$ ). La combinación de MR-proADM+ PSI tiene una S del 100%, una E del 81%, un VPN del 100% y un CP+ de 5,2.



**Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con NAC (n=127)**

<b>DEMOGRÁFICAS</b>	
Edad media en años $\pm$ DE; mediana (rango)	65,80 $\pm$ 20,02; 68 (14-99)
Sexo (hombre)	74 (58,3%)
Procedencia (residencia)	20 (15,7%)
Toma previa de AB en las 72 horas previas	49 (38,6%)
Fumador	42 (38,9%)
<b>COMORBILIDADES</b>	
Neoplasia oncohematológica	19 (15 %)
Enfermedad hepática	4 (3,1 %)
Enfermedad cardíaca congestiva	32 (25,4 %)
Enfermedad cerebrovascular	11 (8,7 %)
Enfermedad renal	9 (7,1 %)
Diabetes	23 (18,1 %)
EPOC	36 (28,3 %)
OCD	12 (9,4%)
Número comorbilidades $\pm$ DE <sup>a</sup> ; mediana (rango)	1,04 $\pm$ 1,05; 1 (0-4)
<b>Índice de Charlson <math>\pm</math> DE, mediana (rango)</b>	<b>1,79 <math>\pm</math> 1,46; 2 (0-6)</b>
Casos con I.C =0	29 (22,8 %)
Casos con I.C =1	31 (24,4 %)
Casos con I.C $\geq$ 2	67 (52,7 %)
<b>Índice de Charlson ponderado <math>\pm</math> DE<sup>b</sup>, mediana(rango)</b>	<b>4,13 <math>\pm</math> 2,88; 4 (0-10)</b>
Casos con I.C ponderado = 0	24 (18,9 %)
Casos con I.C ponderado = 1	6 (4,7 %)
Casos con I.C ponderado = 2-5	51 (40,1 %)
Casos con I.C ponderado $\geq$ 6	46 (36,2%)
<b>CLÍNICAS Y DE GRAVEDAD</b>	
Confusión-alteración de consciencia	22 (17,3 %)
T <sup>a</sup> < 35°C o > 40°C	10 (7,9 %)
Hipotermia < 36°C	7 (5,5 %)
Criterios de sepsis	66 (52 %)
Criterios de sepsis grave	18 (14,2 %)
Criterios de shock séptico	5 (3,9 %)
Utilización ventilación mecánica	10 (7,9 %)
NACG	21 (16,5 %)
PAS < 90 mmHg	18 (14,2 %)
FC > 125 lpm	30 (23,6 %)
FR > 30 rpm	44 (34,6%)
<b>ESCALAS Y VALORACIÓN PRONÓSTICA</b>	
<b>Valor PSI puntos <math>\pm</math> DE; mediana (rango)</b>	<b>101,58 <math>\pm</math> 43,79; 103 (19-210)</b>
<b>Distribución por grupos de PSI (IGN)</b>	
Pacientes con PSI I	19 (15 %)
Pacientes con PSI II	17 (13,4 %)
Pacientes con PSI III	21 (16,5 %)
Pacientes con PSI IV	39 (30,7%)
Pacientes con PSI V	31 (24,4 %)
<b>Distribución por grupos de CURB-65</b>	
Pacientes con CURB-65 0	32 (25,2 %)
Pacientes con CURB-65 1	24 (18,9%)
Pacientes con CURB-65 2	31 (14,4%)
Pacientes con CURB-65 3	23 (18,1%)
Pacientes con CURB-65 4	10 (7,9 %)
Pacientes con CURB-65 5	7 (5,5%)
<b>Distribución por grupos del SET</b>	
Pacientes con SET I	5 (3,9%)
Pacientes con SET II	27 (21,3%)
Pacientes con SET III	37 (29,1%)
Pacientes con SET IV	39 (39,7%)
Pacientes con SET V	19 (15 %)

AB: antibiótico; CURB-65: acrónimo de confusión, urea  $\geq$  7 mol/L, FR  $\geq$  30, PAS < 90 mmHg o diastólica < 60 mmHg y edad  $\geq$  65 años; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; I.C: índice de Charlson; IGN: Índice de gravedad de la neumonía; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; NACG: neumonía adquirida en la comunidad grave; OCD: oxígeno crónico domiciliario; PAS: tensión arterial sistólica; PSI: Pneumonia Severity Index; SET: Sistema Español de Triage. Los porcentajes excluyen los datos perdidos si los hubiere. <sup>a</sup> Incluye: neoplasia, enfermedad hepática, enfermedad cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal, diabetes y EPOC. <sup>b</sup> Índice Charlson ponderado por la edad (se añade un punto al valor del I. Charlson por cada década a partir de los 50 años).

Tabla 3

## Características radiológicas, gasométricas y hallazgos de laboratorio en los pacientes con NAC (n=127)

Radiológicas y gasométricas			
Infiltrado unilobar /multilobar /bilateral [n (%)]	87 / 27 / 13 (68,5% - 21,3% - 10,2%)		
Derrame pleural	25 (19,7 %)		
pH arterial < 7,35	15 (12,7 %)		
PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250	15 (12,2 %)		
PO <sub>2</sub> < 60 mmHg o Sat O <sub>2</sub> <90 mmHg	59 (48 %)		
Hallazgos de laboratorio			
Urea > 45 mg/dl	60 (47,2 %)		
Urea > 64 mg/dl o Cr > 1,5 mg/dl	24 (18,9 %)		
Sodio < 130 mEq/L	8 (6,3 %)		
Glucemia > 250 mg/dl	9 (7,1 %)		
Hematocrito < 30%	17 (13,4 %)		
Leucocitosis >12.000/mm <sup>3</sup> o >10% cayados	66 (52 %)		
Leucopenia < 4.000/mm <sup>3</sup>	7 (5,5 %)		
Trombopenia < 100.000/mm <sup>3</sup>	7 (5,5 %)		
Bacteriemia confirmada	29 (23 %)		
Antigenuria positiva	25 (19,8 %)		
Nº de plaquetas ± DE; mediana (rango)	226.817,32 ± 104.367,34; 206.000 (78.000-832.000)		
Recuento de leucocitos y niveles de biomarcadores según IGN o PSI (I-III y IV-V)			
	Pacientes PSI I-III	Pacientes PSI IV-V	Valor p
Nº de leucocitos* (mm <sup>3</sup> ) ± DE; Mediana (rango) 13.068,50 ± 6.903,32; 12.400 (600 – 50.900)	12.523,21 ± 5.093,16	13.488,57 ± 8.118,35	0,951
Recuento > 10% de cayados* (bandas) n (%) 22 (17,32%)	6 (10,7%)	16 (22,9%)	0,076
Lactato* (mmol/L) ± DE; Mediana (rango) 1,33 ± 1,05; 1,32 (0,55-4,66)	1,18 ± 0,78	2,03 ± 1,08	<0,001
Niveles PCR* (mg/L) ± DE; Mediana (rango) 80,73 ± 47,13; 88,50 (7-354)	74,16 ± 44,37	86,33 ± 49,17	0,087
Niveles PCT* (ng/ml) ± DE; Mediana (rango) 4,11 ± 14,72; 0,26 (0,02 – 100)	3,07 ± 12,14	5 ± 16,63	0,001
Niveles MR-proADM*(nmol/L) ± DE;Mediana (rango) 1,6825 ± 1,8904 (0,0500-15,9700) 1,1710	0,889 ± 0,640	2,320 ± 2,296	<0,001

DE: desviación estándar; IGN: Índice de gravedad de la neumonía; MR-proADM: región medial de la pro-adrenomedulina; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCR: proteína C reactiva; PCT: procacitonina; PSI: Pneumonia Severity Index. Los porcentajes excluyen los datos perdidos si los hubiere.

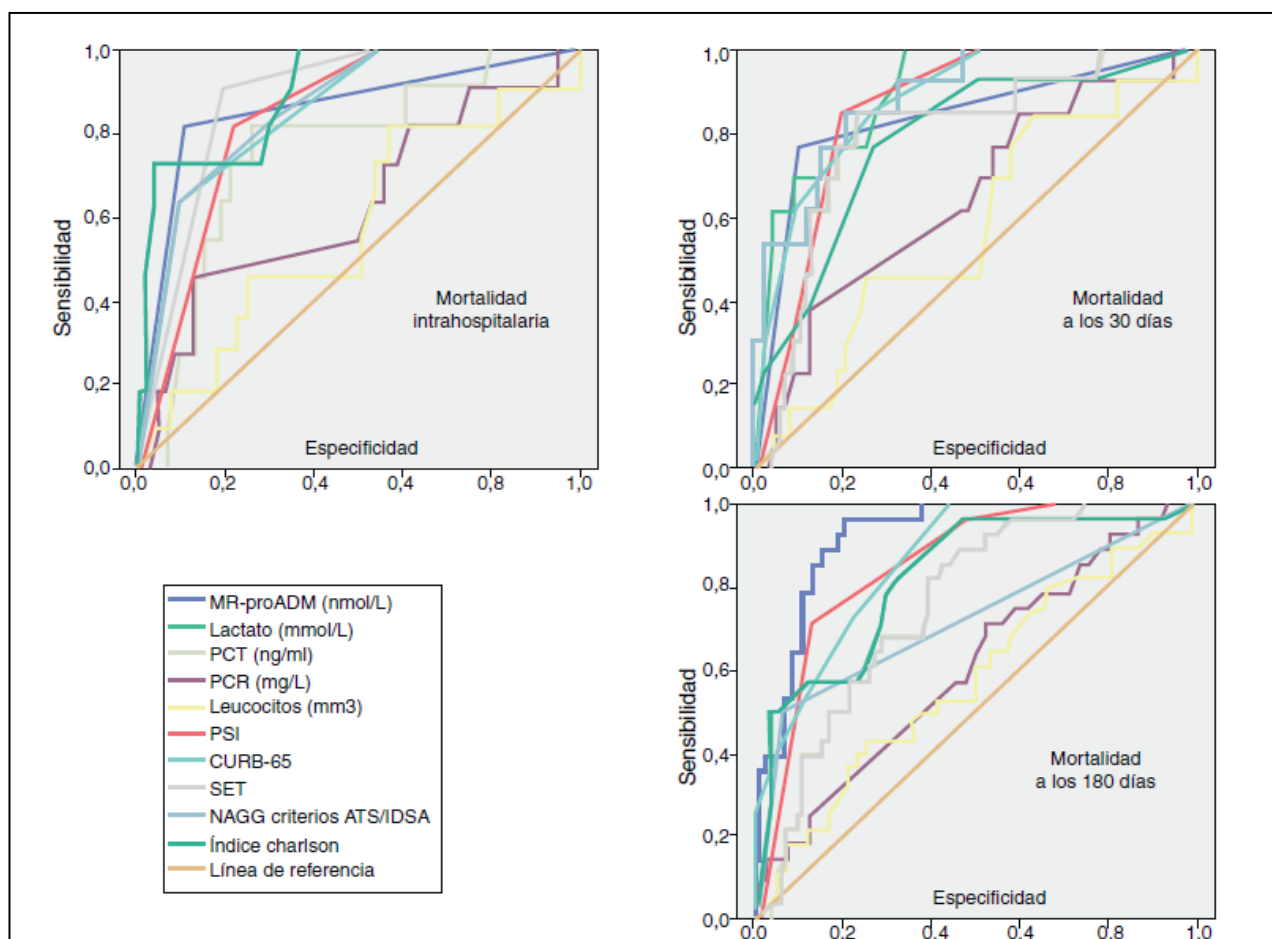
\*Niveles globales de los biomarcadores, lactato y recuento de leucocitos en todos los pacientes.

**Tabla 4****Características de evolución y destino en los pacientes con NAC (n=127)**

<b>DIAS <math>\pm</math> DE, mediana (rango)</b>	
Estancia hospitalaria	8,46 $\pm$ 5,75; 7 (1-27)
Estabilización clínica	2,96 $\pm$ 1,78; 3 (1-9)
Clínica previa	3,48 $\pm$ 1,67; 3 (1-9)
<b>DESTINO INICIAL DE LOS PACIENTES, n (%)</b>	
Alta	22 (17,3 %)
Observación y alta	12 (9,4 %)
UCE	12 (9,4 %)
Planta	72 (56,7 %)
UCI	9 (7,1 %)
<b>MORTALIDAD, n (%)</b>	
Intrahospitalaria (incluye SUH) (n = 127) 116 supervivientes	11 (8,7 %)
A los 30 días (n = 126) 113 supervivientes	13 (10,3 %)
A los 180 días (n = 124) 96 supervivientes	28 (22,6 %)

DE: desviación estándar; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; SUH: servicio de urgencias hospitalario; UCE: unidad de corta estancia; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Los porcentajes excluyen los datos perdidos si los hubiere.

**Figura 1. Capacidad predictiva de mortalidad de los biomarcadores en la NAC**

	<b>Intrahospitalaria</b> ROC-ABC (IC 95%) Valor de p	<b>30 días</b> ROC-ABC (IC 95%) Valor de p	<b>180 días</b> ROC-ABC (IC 95%) Valor de p
<b>MR-proADM (nmol/L)</b>	0,865 (0,771-0,959) p < 0,0001	0,892 (0,811-0,974) p < 0,0001	0,921 (0,874-0,968) p < 0,0001
<b>Lactato (mmol/L)</b>	0,897 (0,808-0,985) p < 0,0001	0,898 (0,824-0,973) p < 0,0001	0,817 (0,726-0,908) p < 0,0001
<b>PCT (ng/ml)</b>	0,761 (0,620-0,902) p = 0,004	0,796 (0,671-0,922) p < 0,0001	0,761 (0,673-0,849) p < 0,0001
<b>PCR (mg/L)</b>	0,634 (0,449-0,820) p = 0,142	0,648 (0,487-0,808) p = 0,082	0,609 (0,491-0,728) p = 0,079
<b>Leucocitos (mm3)</b>	0,579 (0,397-0,760) p = 0,389	0,579 (0,416-0,741) p = 0,354	0,583 (0,460-0,705) p = 0,185
<b>PSI</b>	0,850 (0,766-0,930) p < 0,0001	0,869 (0,795-0,943) p < 0,0001	0,866 (0,798-0,930) p < 0,0001
<b>CURB-65</b>	0,860 (0,763-0,957) p < 0,0001	0,874 (0,804-0,964) p < 0,0001	0,870 (0,806-0,934) p < 0,0001
<b>SET</b>	0,875 (0,801-0,950) p < 0,0001	0,862 (0,783-0,939) p < 0,0001	0,866 (0,802-0,934) p < 0,0001
<b>Criterios NACG IDSA/ATS 2007</b>	0,857 (0,721-0,990) p < 0,0001	0,836 (0,698-0,974) p < 0,0001	0,719 (0,596-0,842) p = 0,001
<b>Índice de Charlson</b>	0,778 (0,625-0,930) p = 0,002	0,798 (0,665-0,930) p = 0,001	0,728 (0,624-0,831) p < 0,001

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; SUH: servicio de urgencias hospitalario; MR-proADM: región medial de la pro-adrenomedulina; PCT: procaltitonina; PCR: proteína C reactiva; PSI: Pneumonia Severity Index; CURB65: acrónimo de Confusión, Urea  $\geq$  7 mol/L, frecuencia respiratoria  $\geq$  30, presión arterial sistólica  $<$  90 mmHg o diastólica  $<$  60 mmHg y edad  $\geq$  65 años; SET: sistema español de triaje; NACG: neumonía adquirida en la comunidad grave; IDSA/ATS: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society; ROC-ABC: Receiver Operating Characteristic-área bajo la curva; IC: intervalo de confianza  
 Valor de la p: indica el riesgo de error tipo I en el contraste de la hipótesis nula de que el ABC-ROC es igual a 0,5.

**Tabla 5. Puntos de corte y rendimiento diagnóstico para la predicción de mortalidad, bacteriemia y *Streptococcus pneumoniae* como patógeno causal en la NAC**

Predicción	S % (IC 95%)	E % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)	CP+ (IC 95%)	CP- (IC 95%)
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>						
Lactato $\geq 3,38$ mmol/l (30,5 mg/ml)	72,7 (43,4-90,3)	96,2 (90,6-98,5)	66,7 (40,0-93,3)	97,1 (93,9-100)	19,09 (6,48-53,52)	0,28 (0,11-0,74)
MR-proADM $\geq 1,92$ nmol/l	72,3 (39,4-93,1)	80,4 (71,6-78,7)	25,9 (11,8-44,3)	96,8 (91,2-99,8)	3,60 (2,32-5,06)	0,35 (0,18-0,84)
<b>Mortalidad a los 30 días</b>						
MR-proADM $\geq 1,85$ nmol/l	84,6 (57,8-95,7)	81,4 (73,3-87,5)	34,4 (17,9-50,8)	97,9 (95-100)	4,55 (2,90-7,14)	0,19 (0,05-0,68)
<b>Mortalidad a los 180 días</b>						
MR-proADM $\geq 1,56$ nmol/l	96,4 (92,3-99,4)	79,2 (70,0-86,1)	57,4 (43,3-71,6)	98,7 (96,2-100)	4,63 (3,11-6,88)	0,05 (0,01-0,31)
<b>Bacteriemia</b>						
PCT $\geq 0,95$ ng/ml	93,1 (78,0-98,1)	89,7 (82,1-94,3)	73,0 (58,7-87,3)	97,8 (94,7-100)	9,03 (4,98-16,38)	0,08 (0,02-0,29)
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>						
PCT $\geq 0,85$ ng/ml	89,3 (72,8-96,3)	84,8 (76,5-90,6)	62,5 (47,5-77,5)	96,6 (92,7-100)	5,89 (3,63-9,56)	0,13 (0,04-0,37)

S: Sensibilidad; E: Especificidad; CP+: cociente de probabilidad positivo o likelihood ratio (LR+); CP-: cociente de probabilidad negativo o likelihood ratio (LR-); IC: intervalo de confianza; MR-proADM: región medial de la pro-adrenomedulina; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCT: procacitonina; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

**Tabla 6**

**Rendimientos al combinar la MR-proADM con el PSI, CURB-65 y SET**

Predicción de mortalidad	A 30 días: ROC-ABC (IC 95%) Valor de p	A 180 días: ROC-ABC (IC 95%) Valor de p
MR-proADM (nmol/L)	0,892 (0,811-0,974) p < 0,0001	0,921 (0,874-0,968) p < 0,0001
PSI	0,869 (0,795-0,943) p < 0,0001	0,866 (0,798-0,930) p < 0,0001
CURB-65	0,874 (0,804-0,964) p < 0,0001	0,870 (0,806-0,934) p < 0,0001
SET	0,862 (0,783-0,939) p < 0,0001	0,866 (0,802-0,934) p < 0,0001
MR-proADM + PSI <sup>a</sup>	0,942 (0,899-0,986) p < 0,0001	0,948 (0,912-0,984) p < 0,0001
MR-proADM + CURB-65 <sup>b</sup>	0,928 (0,855-1,000) p < 0,0001	0,945 (0,908-0,983) p < 0,0001
MR-proADM + SET <sup>c</sup>	0,934 (0,882-0,986) p < 0,0001	0,931 (0,889-0,973) p < 0,0001

CURB65: acrónimo de confusión, urea  $\geq 7$  mol/L, frecuencia respiratoria  $\geq 30$ , presión arterial sistólica < 90 mmHg o diastólica < 60 mmHg y edad  $\geq 65$  años; IC: intervalo de confianza; MR-proADM: región medial de la pro-adrenomedulina; PSI: Pneumonia Severity Index o ING (índice de gravedad de la neumonía); ROC-ABC: receiver operating characteristic-área bajo la curva;

SET: sistema español de triaje.

<sup>a</sup> Comparación con modelo de regresión logística combinando MR-proADM + PSI con el PSI

<sup>b</sup> Comparación con modelo de regresión logística combinando MR-proADM + CURB-65 con el CURB-65

<sup>c</sup> Comparación con modelo de regresión logística combinando MR-proADM + SET con el SET

### **Utilidad y capacidad de los biomarcadores para pronosticar bacteriemia y etiología por *Streptococcus pneumoniae***

En la figura 2 se describen los valores de ABC-ROC de los BMRII (MR-proADM, PCT, PCR), lactato, recuento de leucocitos y formas jóvenes (cayados) para predecir la existencia de bacteriemia en los pacientes con NAC. Aunque las ABC-ROC obtenida del lactato y de la MR-proADM son significativas, la PCT muestra una capacidad muy superior a estas y a la PCR, leucocitos o existencia > 10% de cayados (en todos los casos con  $p < 0,05$ ). Los niveles medios de PCT comparando los grupos de NAC sin y con bacteriemia tienen diferencias muy significativas ( $1,37 \pm 9,92$  vs  $13,26 \pm 22,92$  ng/ml;  $p < 0,0001$ ). También existen diferencias entre los valores medios de lactato ( $1,34 \pm 0,82$  vs  $2,73 \pm 1,04$  mmol/l;  $p < 0,01$ ), de PCR ( $76,69 \pm 49,37$  vs  $93,75 \pm 37,58$  mg/l;  $p < 0,01$ ) y de MR-proADM ( $1,28 \pm 1,20$  vs  $3,03 \pm 2,93$  nmol/l;  $p < 0,01$ ), pero el recuento de leucocitos no resultó significativo ( $p = 0,057$ ). El ABC de la PCT para predicción de bacteriemia es la mayor y ofrece un muy elevado rendimiento diagnóstico, con diferencias significativas con los otros BMRII ( $p < 0,05$ ). El PC con mayor capacidad diagnóstica encontrado para la PCT fue de 0,95 ng/ml (los valores y rendimientos diagnósticos se muestran en la tabla 5).

En la figura 3 se describen los valores de ABC-ROC de los BMRII, lactato, recuento de leucocitos y formas jóvenes (cayados) para predecir el diagnóstico de *S. pneumoniae* como patógeno de la NAC. Los niveles medios de PCT medidos en las NAC sin y con confirmación de *S. pneumoniae* tienen diferencias significativas ( $1,48 \pm 9,83$  vs  $14,80 \pm 25$  ng/ml;  $p < 0,001$ ). También el caso del lactato ( $1,49 \pm 0,90$  vs  $2,38 \pm 1,34$  mmol/l;  $p < 0,01$ ) y de MR-proADM ( $1,41 \pm 1,30$  vs  $2,76 \pm 3,21$  nmol/l;  $p < 0,01$ ), pero no ocurre así con los valores del recuento de leucocitos ni de la PCR ( $p = 0,17$  y  $p = 0,12$ , respectivamente). Y como ocurre para la predicción de bacteriemia, la PCT es la única que ofrece una ABC-ROC con un rendimiento significativo y muy superior al resto de biomarcadores. El PC con mayor capacidad diagnóstica encontrado para la PCT fue de 0,85 ng/ml (los valores y los rendimientos diagnósticos se muestran en la tabla 5). Para la PCT se profundizó el estudio (según patógenos confirmados) de los valores medios  $\pm$  DE y su significación estadística, de forma que no se hallaron diferencias significativas al comparar los valores encontrados en las NAC originadas por *Legionella* sp. ( $p = 0,653$ ) ni por otras bacterias ( $p = 0,121$ ) con el resto de casos, salvo al comparar los valores de las NAC por *S. pneumoniae* con el resto ( $14,80 \pm 25,00$  vs  $1,48 \pm 9,83$ ;  $p < 0,001$ ), por bacterias atípicas con el resto ( $0,16 \pm 0,06$  vs  $4,34 \pm 15,12$ ;  $p = 0,015$ ) y por virus y el resto de NAC ( $0,13 \pm 0,11$  vs  $4,28 \pm 15,00$ ;  $p = 0,033$ ).

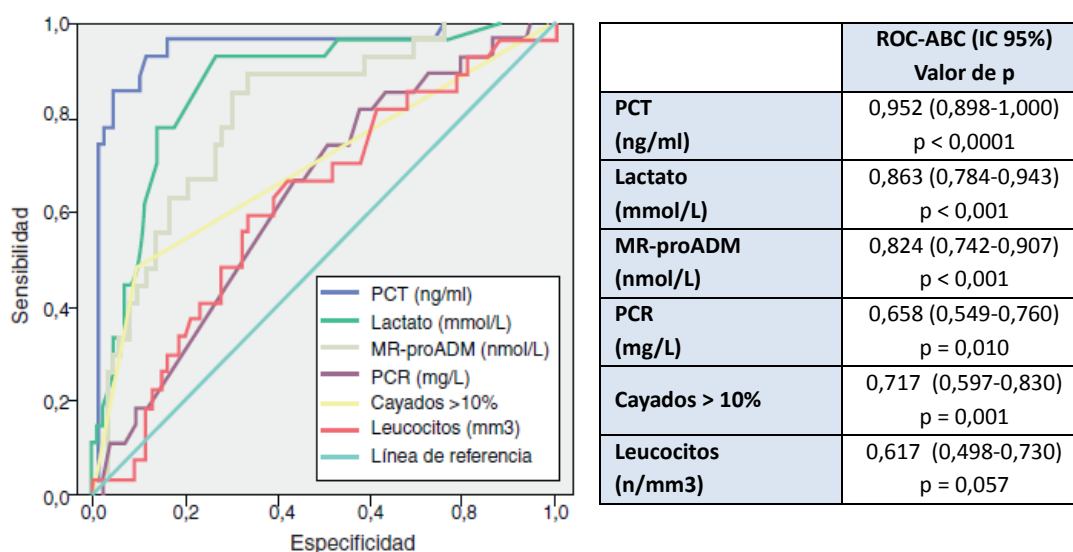
### ***Biomarcadores y gravedad clínica***

Los niveles de PCR, leucocitos y proporción > 10% de cayados no consiguen ABC-ROC superiores a 0,700 al relacionarlos con las situaciones de gravedad en los pacientes con NAC: SG, SS o criterios de NACG. Sin embargo, tanto el lactato, la MR-proADM como la PCT sí obtienen resultados significativos (con  $p < 0,05$ ) y muy parecidos globalmente al comparar sus niveles en los casos de SG, SS y NACG con el resto de NAC. Respecto a las ABC-ROC para SG, los resultados son: lactato 0,837 (IC 95%: 0,743-0,931), PCT 0,835 (IC 95%: 0,723-0,947) y MR-proADM 0,832 (IC 95%: 0,743-0,921). En relación con los casos de NAC con SS son: MR-proADM 0,911 (IC 95%: 0,844-0,978), PCT 0,853 (IC 95%: 0,779-0,926) y lactato 0,837 (IC 95%: 0,678-0,997). Y para NACG: PCT 0,847 (IC 95%: 0,748-0,946), MRproADM 0,842 (IC 95%: 0,760-0,923) y para el lactato 0,812 (IC 95%: 0,699-0,925).

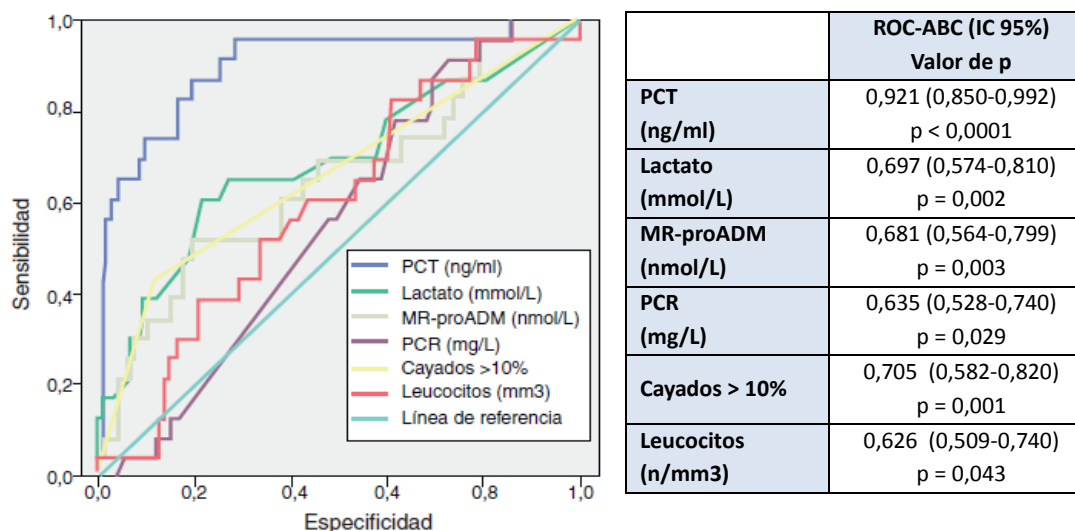
### ***Correlación con la edad y la toma previa de antibiótico***

Al valorar la posible correlación de la edad (como posible factor de confusión) con los BMRII se encontró un coeficiente  $r$  de Pearson débilmente positivo para la MR-proADM de 0,232 y  $p < 0,05$ . Para el resto (PCR, PCT y lactato) no fueron significativos (todos con valores  $< 0,2$  y  $p > 0,05$ ).

Al comparar los valores medios  $\pm$  DE de PCT, PCR, leucocitos, lactato y MR-proADM de los pacientes con NAC que recibieron AB previo frente a los que no lo tomaron, no se encontraron diferencias significativas en ninguno de ellos ( $p > 0,05$ ).

**Figura 2****Capacidad predictiva de bacteriemia de los biomarcadores en la NAC**

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; MR-proADM: región medial de la pro-adrenomedulina; ROC-ABC: *Receiver Operating Characteristic*-área bajo la curva; IC: intervalo de confianza  
 Valor de la p: indica el riesgo de error tipo I en el contraste de la hipótesis nula de que el ABC-ROC es igual a 0.

**Figura 3****Capacidad predictiva de NAC por *Streptococcus pneumoniae* de los biomarcadores**

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; MR-proADM: región medial de la pro-adrenomedulina; ROC-ABC: *Receiver Operating Characteristic*-área bajo la curva; IC: intervalo de confianza  
 Valor de la p: indica el riesgo de error tipo I en el contraste de la hipótesis nula de que el ABC-ROC es igual a 0,5.





## DISCUSIÓN

Los resultados confirman que los BMRII y el lactato poseen una estimable capacidad predictiva de gravedad, mortalidad a corto y medio plazo, existencia de bacteriemia y una razonable orientación del patógeno etiológico en la NAC. Así pueden convertirse en una eficaz herramienta de ayuda para orientar las decisiones que debe tomar el clínico en su valoración del paciente en el SU, como son el decidir el alta o ingreso, combinándose con las EPG y mejorando el poder predictivo de éstas, la obtención de muestras microbiológicas (y especialmente los hemocultivos) y la administración inmediata del AB adecuado (en los pacientes más graves, donde será más determinante para el pronóstico vital del paciente)<sup>7,8</sup>. Es importante señalar que el papel de los BMRII es complementar, no sustituir, a la exploración física, el juicio clínico y las muestras microbiológicas indicadas<sup>11</sup>.

Creemos que el perfil del paciente (estancia media, estabilización, destino inicial) y microbiológico de nuestra muestra refleja el escenario habitual en relación a la NAC en los SU<sup>1-3</sup>. Con una mortalidad del 10% a los 30 días y del 22,6% a los 180 días, más alta que el de otras series recientes que analizan los BMRII<sup>23-25</sup>, el diagnóstico microbiológico conseguido en nuestro trabajo (46,8% con predominio de *S. pneumoniae*) es superior al comunicado en la mayoría de estudios realizados en los SU (< 30%)<sup>1,47</sup>, aunque menor que los que emplearon un estudio sistemático exhaustivo en todos los enfermos (67,98%)<sup>25</sup>. Por otro lado se consiguió una considerable rentabilidad de los hemocultivos (positivos en el 23%), superior a la mayoría de estudios comparados<sup>19</sup> y en clara relación con los pacientes con SG y SS.

En relación con las EPG, los niveles de lactato, MR-proADM y PCT mostraron diferencias significativas entre los grupos I-III y IV-V del PSI ( $p < 0,05$ ), tal y como han comunicado otros autores<sup>14,15,21</sup>, así como una buena correlación con CRB-65<sup>35</sup>. Schuetz et al.<sup>14</sup> encontraron que la MR-proADM tenía un gran poder discriminativo, mayor que el PSI y el CURB-65.

Nuestros resultados en relación con la capacidad predictiva de mortalidad de los BMRII y su comparativa con el recuento de leucocitos, el PSI, CURB-65, criterios de NACG, índice de Charlson y SET (hecho novedoso, porque aunque Herrero et al.<sup>27</sup> estudiaron su relación con otro sistema de triaje, no se ha publicado nunca con el SET) sitúan al lactato y a la MR-proADM como los marcadores con mayor poder predictivo de mortalidad a corto plazo, con ABC para el lactato de 0,89 (intrahospitalaria y a los 30 días) y para la MR-proADM de 0,86 y 0,89, respectivamente, de forma que ponen de relieve la confirmación

de otros recientes estudios con la MR-proADM<sup>23-25</sup> que obtienen similares rendimientos y refuerza el papel del lactato y su utilidad en los SU en los pacientes con NAC y SG o SS<sup>11,38,42</sup>. Es significativo que el SET sea la escala pronóstica y de clasificación (superior a PSI, CURB-65 y criterios de NACG) con mayor poder predictivo de mortalidad intrahospitalaria, y aunque es un resultado no explorado anteriormente y que habrá que contrastar en futuros estudios, refleja la relación entre la gravedad con la que acude el paciente al SU y su pronóstico vital. Para el lactato, el PC con mayor rendimiento encontrado para predecir mortalidad intrahospitalaria fue 3,38 mmol/l, que ofrece un muy significativo VPN del 97,1% y un CP+ de 19,09, en consonancia con la importancia que le otorgan todas las recomendaciones para su uso en los pacientes graves en el SU<sup>11,38,42</sup>.

Para la predicción de mortalidad a los 30 días (periodo de tiempo «estándar» para las EPG), tanto el lactato como la MR-proADM consiguen un ABC de 0,89, mayor que la obtenida por PSI, CURB-65, criterios NACG y SET. El PC de la MR-proADM con mayor rendimiento pronóstico fue 1,85 nmol/l, que se asocia con un importante VPN de 97,9% y un aceptable CP+ de 4,5. Aunque a diferencia de otros estudios nuestro PC óptimo de MR-proADM de 1,85 nmol/l fue mayor, posiblemente por lo limitado de nuestra muestra, Bello et al.<sup>25</sup> proponen 1,06 nmol/l, y Huang et al.<sup>23</sup> 1,3 nmol/l. Menéndez et al.<sup>15</sup>, Christ-Crain et al.<sup>24</sup> y Bello et al.<sup>25</sup>, entre otros autores<sup>20</sup>, han demostrado recientemente que al añadir o combinar los BMRII a las EPG se aumenta el poder predictivo de ambos, consiguiendo ABC y rendimientos superiores a todos los conocidos para la predicción de mortalidad a 30 y 180 días y similares a los nuestros. Con el mismo modelo que el empleado por los autores mencionados al combinar MR-proADM + PSI se aumenta el ABC a 0,94 para la predicción de mortalidad a los 30 y 180 días (con  $p < 0,05$  frente a ABC de 0,86 conseguida por PSI). De la misma manera se incrementa la capacidad del CURB-65 o SET. Albrich et al.<sup>28</sup> proponen una nueva escala (CURB-65A) combinando la MR-proADM con el CURB-65 para establecer 3 grupos de riesgo basándose en puntos de corte establecidos que predicen mortalidad, complicaciones e indican el ingreso.

Respecto a la mortalidad a los 180 días (medio plazo), la MRproADM de forma individual se mostró claramente superior, con un ABC 0,92 a las EPG y al lactato, que disminuyó su poder respecto del pronóstico a corto plazo. En este caso el PC de MR-proADM más óptimo encontrado fue 1,56 nmol/l, con un VPN con 98,7% y CP+ de 4,63, lo que sitúa a la MR-proADM como el mejor marcador pronóstico de mortalidad, como así han publicado

otros autores<sup>20,25</sup>. En nuestro estudio, al combinar MR-proADM con PSI y CURB-65 se incrementó a 0,94 el ABC a los 180 días.

En consonancia con distintos estudios que señalan a la PCT como el BMRII con mayor capacidad predictiva de bacteriemia en el SU<sup>10-12</sup> y en la NAC<sup>18,19</sup>, nuestros resultados le otorgan una capacidad muy superior sobre el lactato, la MR-proADM y la PCR y no conceden ningún valor a la existencia de cayados ni al recuento de leucocitos totales. Aunque la diferencia de valores de PCR, lactato y MR-proADM es significativa ante la existencia de bacteriemia, ésta seguramente esté en relación con la coexistencia en la mayoría de los casos de SG y SS. Con un ABC de 0,95 ( $p < 0,0001$ ) y un PC de 0,95 ng/ml de PCT se obtiene un VPN de 97,8% y un CP+ de 9, lo que le concede una capacidad muy estimable para descartar la sospecha de bacteriemia en la NAC, con lo que esto supone a la hora de decidir el manejo diagnóstico-terapéutico<sup>8</sup>. Dada la transcendencia de la existencia de bacteriemia y con el objeto de disminuir al máximo los posibles FN, estimamos muy interesantes los resultados encontrados con el PC de PCT de 0,58 ng/ml que aumenta la S al 97% y el VPN al 98,8%, con un CP+ de 6,7. En este sentido, en un reciente estudio, Müller et al.<sup>19</sup> proponen extraer hemocultivos y sospechar bacteriemia en la NAC cuando la PCT sea superior a 0,25 ng/ml. Tudela et al.<sup>10</sup> y otros estudios<sup>18</sup> y revisiones<sup>11-13</sup> recientes coinciden en torno a 0,5-1 ng/ml de PCT como el valor más preciso para sospechar bacteriemia e indicar la necesidad de hemocultivos, siempre que no se hayan tomado previamente AB, ya que habría que reconsiderar cada caso<sup>11,19</sup>.

A la hora de predecir la etiología bacteriana o viral y distinguir entre las bacterias atípicas, *Legionella*, *S. pneumoniae* y otras bacterias, se ha cuestionado y confirmado que solo la PCT posee capacidad discriminativa, o en su caso es muy superior a PCR y al resto de marcadores<sup>25,29-31</sup>. En nuestro estudio existen diferencias significativas entre los niveles de PCT al comparar los casos con confirmación microbiológica de *S. pneumoniae* (solo o en NAC mixta con virus o *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae*) y el resto de NAC (con y sin diagnóstico microbiológico), y con un PC de 0,85 ng/ml obtiene un VPN de 96,6% y un ABC de 0,91. Estos resultados, unidos al PC de PCT obtenido para bacteriemia en la NAC, nos obligarían a cubrir una muy probable NAC con bacteriemia por *S. pneumoniae* con un VPN > 97% y CP+ > 6, lo que sin duda condicionaría el manejo y las decisiones de pauta de antimicrobianos en el SU<sup>1-3</sup>.

Finalmente, y aunque son circunstancias que se deberían considerar, no se ha estimado la edad como un factor de confusión<sup>11,26</sup> al encontrar unos coeficientes de correlación sin

significación o muy poco significativos (MR-proADM), ni la toma de AB previo al no encontrar diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) en ningún BMRII entre el grupo que sí los había tomado y el que no, ni el tiempo de evolución clínica hasta su llegada al SU al no encontrarse tampoco diferencias al interpretar esta variable.

Nuestro estudio tiene distintas limitaciones que hay que considerar. Las más importantes son su carácter unicéntrico y el reducido tamaño de la muestra (no se puede excluir algún error tipo beta), que para algunas comparaciones resultó escasa y seguramente haya podido determinar que los puntos de corte y rendimientos obtenidos hayan podido maximizarse o minimizarse, sobre todo si se trataba de establecer comparaciones entre subgrupos según PSI o de gravedad clínica (sepsis, SG y SS). Otras limitaciones menores habrían podido producir algún sesgo o déficit de información al no haber tenido en cuenta la situación funcional, el análisis de las complicaciones o reingresos tras ser dados de alta los pacientes con NAC, y al no incluir la medición inicial de la temperatura como variable predictiva, aunque ésta frecuentemente suele estar artefactada por la administración previa no solo de AB sino más aún de antipiréticos. Por otro lado, aunque la investigación microbiológica fue sistemática con hemocultivos y antigenuria y con cultivo de esputo en los ingresados, los casos de origen viral, por bacterias atípicas y mixtas estarían infradiagnosticados al no haber realizado su estudio en todos los casos, solo por la indicación o sospecha clínica.

A pesar de estas limitaciones, creemos que la validez interna del estudio y el reflejo de la realidad del papel que pueden jugar los BMRII y el lactato en la NAC en un SU son significativos y puede aportar datos novedosos y trascendentes para el manejo de estos enfermos tanto a su llegada al propio SU, relacionando los BMRII con el triaje, como en los pacientes ingresados o en los dados de alta.

En el futuro próximo se deberán validar y ajustar los resultados encontrados con estudios multicéntricos, con un mayor tamaño muestral para predecir mortalidad, bacteriemia y la orientación etiológica, lo que condicionará y cambiará el manejo de la NAC en los SU al mejorar la indicación y adecuación del tratamiento AB.

En conclusión, la implementación de los BMRII y el lactato en la valoración de la NAC en los SU tiene una utilidad evidente como herramienta de ayuda para pronosticar mortalidad a corto y a medio plazo (donde destacan el lactato y la MR-proADM), aunque sin diferencias significativas entre las EPG y los BMRII, mejorar significativamente el poder pronóstico de las escalas y modelos de predicción más utilizados al combinarse con ellas

(MR-proADM junto a PSI, CURB-65 y criterios de NACG), sospechar o descartar la posibilidad de bacteriemia (PCT) y orientar el diagnóstico microbiológico (PCT).

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

### **Agradecimientos**

A los miembros de los Servicios de Análisis Clínicos y Bioquímica, Microbiología y Urgencias del Complejo Hospitalario de Toledo por su ayuda en la recogida de datos para la elaboración de este manuscrito.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Julián-Jiménez A, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya MS, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. Monografías de Emergencias. 2009;3:1–21.
2. Torres A, Barberán J, Falgera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea, et al. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc). 2013;140:223e1–19.
3. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell D, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007;44 Suppl 2:S27–72.
4. Aujesky D, McCausland JB, Whittle J, Scott D, Yealy DM, Fine MJ. Reasons why emergency department providers do not rely on the Pneumonia Severity Index to determine the initial site of treatment for patients with pneumonia. Clin Infect Dis. 2009;49:e100–8.
5. Julián-Jiménez A. ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? Emergencias. 2011;23:161–3.
6. Ewig S, Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency: Time for an aggressive intervention to lower mortality. Eur Respir J. 2011;38:253–60.
7. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Candel González FJ. ¿Cuándo, dónde y cómo ingresar al paciente con neumonía adquirida en la comunidad? Rev Clin Esp. 2013;213:99–107.
8. González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:173–80.
9. Lacoma A, Prat C, Ausina V. Relevancia de los marcadores de inflamación en el diagnóstico, pronóstico y nuevas formas de tratamiento de las enfermedades infecciosas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28:263–5.
10. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. Emergencias. 2012;24:348–56.
11. Julián-Jiménez A, Candel González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005>.
12. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. Med Clin (Barc). 2012;139:33–7.
13. Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? Emergencias. 2012;24:343–5.



14. Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Widmer I, et al. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Critical Care*. 2010;14:R106.
15. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64:587–91.
16. Lacoma A, Rodríguez N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Andreo F, Ramírez A, et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:825–33.
17. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2010;14:203.
18. Falguera M, Trujillano J, Caro S, Menéndez R, Carratalá J, Ruiz-González A, et al. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2009;49:409–16.
19. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: A prospective cohort trial. *Chest*. 2010;138:121–9.
20. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T, and the German Competence Network for the Study of Community Acquired Pneumonia (CAPNETZ) Study Group. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1426–34.
21. Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6:203–14.
22. Guertler C, Wirz B, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B, Schuetz P. Inflammatory responses predict long-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2011;37:1439–46.
23. Huang DT, Kellum JA, Struck J, Rosengart MR. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2009;136:823–31.
24. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2006;10:R96.
25. Bello S, Laserra AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA, Vera E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J*. 2012;39:1144–55.
26. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem*. 2005;51:1823–9.

27. Herrero P, Fernández D, Gil JJ, Prieto B, Vázquez J, Miguel D, et al. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias*. 2012;24:357–65.
28. Albrich WC, Dusemund F, Rüegger K, Christ-Crain M, Zimmerli W, Bregenzer T, et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: Derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis*. 2011;11:1–12.
29. Julián-Jiménez A, PalomoMJ, Sentenac JG, Aguilar J. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:666–7.
30. Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SS, Leung W, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;59:131–6.
31. Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallares A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect*. 2006;52:169–77.
32. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Benoit G. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2006;32:469–72.
33. Julián A, Palomo MJ, Ortiz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias*. 2009;21:23–7.
34. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2008;52:48–58.
35. Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, Von Baum H, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J*. 2008;31:349–55.
36. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine*. 2011;9:107.
37. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296–327.
38. León C, García-Castrillo L, Moya M, Artigas A, Borges M, Candel FJ, et al. Documento de consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. *Med Intensiva*. 2007;31:375–87.

39. Vail GM, Xie YJ, Haney DJ, Barnes CJ. Biomarkers of thrombosis, fibrinolysis, and inflammation in patients with severe sepsis due to community-acquired pneumonia with and without *Streptococcus pneumoniae*. *Infection*. 2009;37:358–64.
40. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243–50.
41. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377–82.
42. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference”. *Intensive Care Med*. 2003;29:530–8.
43. Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373–83.
44. Gómez Jiménez J. Sistema Español de Triage: grado de implantación y posibilidades de desarrollo futuras. *Emergencias*. 2011;23:344–5.
45. Halm EA, Teirstein AS. Management of community acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2002;347:2039–45.
46. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983;148:839–43.
47. Ferré C, Llopis F, Jacob J, Juan A, Palom X, Bardés I, et al. Evaluación de la utilidad de la tinción de Gram del esputo para el manejo de la neumonía en urgencias. *Emergencias*. 2011;23:108–11.

**5.4- Julián-Jiménez A, Timón-Zapata J, Laserna-Mendieta EJ, Parejo R, Flores-Chacartegui M, Gallardo P. Capacidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.046>**



MEDICINA CLINICA

[www.elsevier.es/medicinaclinica](http://www.elsevier.es/medicinaclinica)



Original

Capacidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad

Agustín Julián-Jiménez<sup>a,\*</sup>, Jesús Timón Zapata<sup>b</sup>, Emilio José Laserna Mendieta<sup>b</sup>, Raquel Parejo Miguez<sup>c</sup>, Manuel Flores Chacartegui<sup>a</sup> y Pablo Gallardo Schall<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias-Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

<sup>b</sup> Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

<sup>c</sup> Centro de Salud de Madridejos, Madridejos, Toledo, España



## RESUMEN:

### CAPACIDAD DE LA PROCALCITONINA PARA PREDECIR BACTERIEMIA EN PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

**Fundamento y objetivo:** Analizar la posible utilidad y capacidad de la procalcitonina (PCT) para pronosticar la existencia de bacteriemia en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) producida o no por *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*).

**Pacientes y método:** Estudio observacional, prospectivo y descriptivo de pacientes diagnosticados de NAC en un servicio de urgencias (SU). Se recogieron variables sociodemográficas, de comorbilidad, índice de Charlson, grados del *Pneumonia Severity Index* (PSI) y criterios de NAC grave, estudios microbiológicos, determinaciones analíticas y de los biomarcadores (PCT y proteína C reactiva). Se realizó seguimiento durante 30 días. Se calculó el poder pronóstico y el rendimiento diagnóstico de bacteriemia originada o no por *S. pneumoniae*.

**Resultados:** Se incluyeron 474 pacientes. Los hemocultivos fueron positivos en 85 casos (17,9%), 75 de ellos con aislamiento de *S. pneumoniae* (88,4%) (en 5 junto con otro patógeno). Para la predicción de bacteriemia (causada o no por *S. pneumoniae*) la PCT obtiene un ABC-ROC de 0,988 (IC 95%:0,908-0,995;  $p<0,001$ ) y con un punto de corte de  $PCT \geq 0,95$  ng/ml un valor predictivo negativo (VPN)  $> 98\%$  con Coeficiente de probabilidad positivo (CP+)  $> 10$ . Los serotipos de *S. pneumoniae* más frecuentes fueron 19A, 7F, 1 y 3. Los niveles medios mayores de PCT se encontraron en los serotipos 7F, 19A, 3 y 1 con diferencias significativas con el resto ( $p=0,008$ ). Los serotipos con mayor porcentaje de sepsis grave-shock séptico (3, 1, 19A), mortalidad a los 30 días (1, 3 y 19A) y afectación multilobar o bilateral (3, 19A y 6A).

**Conclusiones:** En los pacientes con NAC en el SU la PCT consigue un gran rendimiento diagnóstico para descartar o sospechar bacteriemia y para orientar la etiología de la NAC por *S. pneumoniae*. Los serotipos 1, 3, 19A y 7F se presentan con mayor frecuencia, respuesta inflamatoria sistémica y gravedad clínica.

#### Palabras clave:

Neumonía adquirida en la comunidad. Mortalidad. Urgencias. Biomarcadores. Bacteriemia. Procalcitonina. *Streptococcus pneumoniae*.

## ABSTRACT:

# ABILITY OF PROCALCITONINA TO PREDICT BACTEREMIA IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

**Background and objective:** To analyze the usefulness and ability of procalcitonin (PCT) to predict the presence of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia (CAP) caused by *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) or other bacteria.

**Background and method:** This is an observational, prospective and descriptive study involving patients who were diagnosed with CAP in our emergency department (ED). Data collected included socio-demographic and comorbidity variables, Charlson index, stage in the Pneumonia Severity Index (PSI) and criteria of severe NAC, microbiologic studies and biomarker determinations (PCT and C reactive protein). The patient follow-up was carried out during 30 days to calculate the predictive power and the diagnostic performance for bacteremia caused or not by *S. pneumoniae*.

**Results:** Four hundred and seventy-four patients were finally included in the study. Blood cultures were positive in 85 individuals (17,9%) and *S. pneumoniae* was identified as the responsible pathogen in 75 of them (88,4%) (in 5 cases together with another agent). The area under the Receiver Operating Characteristic curve for PCT to predict bacteremia (caused by *S. pneumoniae* or not) was 0.988 (95% confidence interval 0,908-0,995;  $P < .001$ ) and, considering a cut-off value  $\geq 0.95$  ng/mL, the negative predictive value and the likelihood ratio were  $>98\%$  and  $> 10$ , respectively. The most frequently isolated serotypes of *S. pneumoniae* were 19A, 7F, 1 and 3. The highest mean levels of PCT were found in serotypes 7F, 19A, 3 and 1, which showed statistically significant differences with regard to the others serotypes considered ( $P = .008$ ). Serotypes associated with the highest percentage of severe sepsis-septic shock, 30-days mortality and multi-lobe or bilateral affection were 3, 1 and 19A; 1, 3 and 19A; and 3, 19A and 6A, respectively.

**Conclusions:** PCT had a remarkable diagnostic ability to discard or suspect bacteremia and to guide the etiology of CAP caused by *S. pneumoniae*. Serotypes 1, 3, 19A and 7F showed greater frequency, systemic inflammatory response and clinical severity.

## Keywords:

Community-acquired pneumonia. Mortality. Emergency department. Biomarkers. Bacteremia. Procalcitonin. *Streptococcus pneumoniae*.

## INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) representa la segunda causa de sepsis y de bacteriemia detectadas en los servicios de urgencias (SU) y *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) es el patógeno más implicado en estos cuadros clínicos, detrás de las infecciones del tracto urinario y *Escherichia coli*, respectivamente<sup>1</sup>. Pero la NAC supone la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en países occidentales (10-14%) y es el origen de la mayoría de sepsis graves y shock sépticos que se atienden en los SU<sup>2-4</sup>.

La existencia de bacteriemia confirmada en los pacientes con NAC en el SU se encuentra entre el 10-25%<sup>5,6</sup>, dependiendo de los criterios utilizados para extraer hemocultivos y la gravedad del paciente<sup>7,8</sup>. En más del 75-80% de las NAC con bacteriemia se confirma a *S. pneumoniae* como el patógeno causal<sup>9</sup>. La sospecha y confirmación de bacteriemia en un paciente con NAC tiene un importante significado diagnóstico y pronóstico además de condicionar la decisión de solicitud de estudios microbiológicos (hemocultivos y antigenuria principalmente), de ingreso o alta y de la elección de la pauta antimicrobiana<sup>3,10,11</sup>. En la búsqueda de herramientas objetivas de ayuda para el clínico al intentar establecer la sospecha de bacteriemia y la posible etiología bacteriana de la NAC, se han publicado numerosos estudios y revisiones que señalan la utilidad de los biomarcadores y especialmente de la procalcitonina (PCT)<sup>12-14</sup>, que ha demostrado su capacidad de predecir la existencia de bacteriemia, la progresión a SG-SS y mortalidad. Además es conocido que se encuentra mayor inflamación sistémica y niveles más elevados de PCT en la NAC con bacteriemia por *S. pneumoniae* que progresa a SG-SS<sup>15,16</sup>. Así, el encontrar un punto de corte de PCT que pueda descartar la existencia de bacteriemia en la NAC en el SU ha sido empeño de distintos autores, aunque las propuestas varían considerablemente (0,35-2 ng/ml)<sup>6-8,10,11,14-16</sup>. Por otro lado, algunos serotipos del neumococo se han asociado a mayor gravedad y mortalidad en la NAC, lo que ha hecho que se valore su inclusión en las vacunas recomendadas en la actualidad<sup>4</sup>. El objetivo de este trabajo fue analizar la posible utilidad y capacidad de la PCT para pronosticar la existencia de bacteriemia en los pacientes con NAC producida o no por *S. pneumoniae* y según sus serotipos.





## **PACIENTES Y MÉTODO**

### ***Diseño del estudio***

Observacional, prospectivo, descriptivo y analítico de pacientes diagnosticados de NAC en un SU. Se realizó un seguimiento del paciente hasta ser dado de alta y a los 30 días.

### ***Sitio del estudio***

Se realizó en el Complejo Hospitalario de Toledo, un centro de tercer nivel de 786 camas con un área de referencia de 437.000 personas. Durante el periodo que duró el estudio se atendieron de media 438 urgencias/día y la incidencia de la NAC en pacientes mayores de 14 años supuso el 0,95% de todos los enfermos vistos en el SU (3,5 casos/1.000 habitantes/año).

### ***Periodos del estudio y población estudiada***

Desde enero de 2.010 a octubre de 2.012 se incluyeron de forma consecutiva a los pacientes adultos ( $\geq 15$  años) diagnosticados de NAC en el SU a los que se extrajeron hemocultivos y biomarcadores (PCT y proteína C reactiva [PCR]). Se consideró NAC ante la existencia de una clínica aguda compatible (tos, disnea, fiebre, dolor torácico pleurítico, alteración del nivel de consciencia, etc.) y su demostración radiológica (presencia de infiltrado/s pulmonar/es no conocidos previamente). Se excluyeron a los pacientes inmunodeprimidos (aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, pacientes con trasplante de víscera sólida, esplenectomía, tratados con 10 mg o más de prednisona al día o equivalentes, durante más de 30 días, o tratados con otros agentes inmunodepresores en el último año), los pacientes hospitalizados en los 30 días previos, los pacientes con otro diagnóstico agudo cardiovascular o pleuropulmonar simultáneo con el de NAC, los que tuvieron un diagnóstico final de tuberculosis o absceso de pulmón y a los que no se mantuvo el diagnóstico de NAC o se cambió durante el tiempo que duró el seguimiento. Tampoco se incluyó en el estudio a los pacientes que fueron diagnosticados de un segundo episodio de NAC durante el periodo del mismo. El estudio cumplía las normas éticas de nuestro hospital. Todos los datos codificados se manejaron con confidencialidad y con el único conocimiento del equipo investigador. El seguimiento de todos los pacientes se realizó a través de la historia clínica informatizada del SU, hospitalaria y de atención primaria y con contacto telefónico previo consentimiento cuando fue necesario confirmar algún dato de seguimiento. El estudio no supuso ninguna intervención terapéutica ni tuvo ninguna implicación clínica.

### ***Variables recogidas***

Se registraron todas las variables sociodemográficas, clínicas, exploratorias, analíticas y radiológicas incluidas en el *Pneumonia Severity Index* (PSI)<sup>17</sup>, en los criterios de NAC grave (NACG) e ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del año 2007 IDSA/ATS (*Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society*)<sup>18</sup> y en los criterios de definición de sepsis, sepsis grave y shock séptico según la conferencia de expertos de sepsis de 2001<sup>19</sup>. Se calculó el valor y el grado del PSI, del índice de Charlson<sup>20</sup>, la existencia de sepsis, sepsis grave y shock séptico y NACG. A estas variables se añadieron: la toma de tratamiento antimicrobiano previo (en las 72 horas antes de su consulta en el SU), ser fumador, el número de comorbilidades incluyendo las recogidas en el PSI más diabetes y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tiempo de sintomatología previa y el tratamiento con oxígeno crónico domiciliario. Los estudios microbiológicos (hemocultivos, antigenuria en orina, cultivo de esputo, serologías para virus y bacterias con una segunda muestra a los 30 días) y diagnóstico directo de virus (éstos últimos ante la sospecha clínica) se realizaron según el protocolo de manejo de la NAC de nuestro centro que se implantó un año antes<sup>21</sup>. Además se incluyeron el registro de pulsioximetría (Saturación de O<sub>2</sub>), la solicitud y valores de PCR, PCT, recuento de leucocitos y proporción de cayados. Finalmente, como variables de resultado se incluyeron: tiempos de estabilización clínica, según los criterios de Halm y Teirstein<sup>22</sup>, y de estancia hospitalaria, consecución de diagnóstico microbiológico y patógenos confirmados, existencia de bacteriemia, antigenuria positiva, destino del paciente (alta, observación, unidad de corta estancia, planta o UCI) y la mortalidad en los ingresados y la global a los 30 días.

### ***Definiciones, técnicas y métodos establecidos para las muestras***

Se definió como NACG cuando los pacientes cumplieran un criterio mayor o tres menores según la normativa IDSA/ATS de 2007<sup>18</sup>. Las técnicas y métodos utilizados en las muestras se describen en la tabla 1.

### ***Análisis estadístico***

Se utilizaron medias y sus desviaciones estándar (DE), rangos, medianas y porcentajes, según procediera, para describir las características demográficas, clínicas y radiológicas y las comorbilidades. Además, para la estimación de los valores poblacionales se calcularon los límites de los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de medias y porcentajes (binomiales

exactos, en este caso). Para la comparación de la distribución de la PCT, PCR, porcentaje cayados y recuento de leucocitos ante la presencia o ausencia de bacteriemia, entre los grupos formados según el PSI (I-III frente a IV-V), la etiología (neumococo frente al resto de patógenos), la existencia o no de sepsis grave y shock séptico y la toma de antibiótico previo se utilizaron las pruebas de ji al cuadrado o el test exacto de Fisher, la t de Student y la U de Mann-Whitney, según fueran aplicables. Las comparaciones de los niveles de PCT entre los distintos serotipos de *S. pneumoniae* se realizaron mediante ANOVA con análisis *post hoc* de Tukey y, en su caso, las pruebas consistentes de igualdad de las medias (Welch). La eficacia y capacidad de la PCT, PCR, porcentaje cayados y recuento de leucocitos para el diagnóstico de bacteriemia y del *S. pneumoniae* como patógeno causal, se estudió mediante el análisis de las curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Así para la estimación del rendimiento diagnóstico poblacional se calculó el IC 95% del área bajo la curva (ABC) de la curva ROC de cada marcador y se comparó frente al valor neutro (0,5). Los errores estándar de las ABC se calcularon por métodos no paramétricos. Se determinaron los puntos de corte en los valores de la PCT con mayor capacidad diagnóstica que maximizaba la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y falsos positivos mediante el índice de Youden. De los puntos de corte escogidos se hallaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y el negativo (VPN) así como sus IC 95% por métodos binomiales exactos, el coeficiente de probabilidad positivo (CP+) y negativo para cada resultado estudiado. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM-SPSS® Statistics 19 para Windows y se consideró como significativo un valor de  $p < 0,05$ .

**Tabla 1**

**Métodos y técnicas aplicadas en el procesamiento de las muestras**

**Proteína C reactiva:** valores de referencia de nuestro laboratorio: 0-8 mg/L. Método de determinación: inmunoanálisis enzimático cuantitativo (Slides VITROS CRP ®). Sensibilidad: 1 mg/l

**Procalcitonina:** valores de referencia: < 0,5 ng/ml. Método inmunoanálisis cuantitativo de electroquimioluminiscencia ELECSYS (BRAHMS PCT®). Sensibilidad: 0.02 ng/ml

**Hemocultivos:** 2 frascos aeróbicos y 2 anaerobios (BD BACTEC®) sistema Bactec/Alert® (BioMérieux, Durham, N.C, EE.UU.)

**Antigenuria para neumococo:** método de inmunocromatografía de membrana (Binax NOW®)

**Antigenuria para *Legionella*:** método de inmunocromatografía de membrana (Binax NOW®). *Legionella pneumophila* serogrupo 1

**Espuito:** cultivo en siembra directa cuando fueron adecuados. (*Legionella*: inmunofluorescencia directa Ag *Legionella pneumophila*)

**Diagnóstico directo virus:**

-Pruebas de detección de antígeno en muestras respiratorias (exudado nasofaríngeo): método inmunocromatografía para antígenos de virus respiratorio sincitial y virus Influenza A y B

-Pruebas de detección genómica en muestras respiratorias (exudado nasofaríngeo). Método PCR tiempo real: ARN virus respiratorio sincitial, ARN virus Influenza A y B

**Diagnóstico indirecto (serología) virus y bacterias:**

-Enzimoimmunoanálisis: anticuerpos IgM e IgG anti-*Chlamydomphila pneumoniae* y anti-*Mycoplasma pneumoniae*

-Inmunofluorescencia indirecta: anticuerpos IgG anti-*Legionella pneumophila* serogrupos 1-6

-Fijación de complemento: anticuerpos totales anti virus respiratorio sincitial, anti virus Influenza A

PCR: *polymerase chain reaction* ("reacción en cadena de la polimerasa").

## **RESULTADOS**

Durante el periodo de estudio se encontraron 520 pacientes consecutivos que cumplían los criterios de inclusión de los cuales 46 fueron excluidos durante el ingreso o el seguimiento, por no confirmarse el diagnóstico de NAC o por asociarse éste a otros diagnósticos cardiovasculares o pleuropulmonares agudos (no considerados como complicaciones de la propia NAC) que podrían interferir en los niveles de PCT y PCR. Así, finalmente un total de 474 pacientes se incorporaron al estudio. La edad media (DE) fue de 63,84 (20,74) años en los 85 (17,9%) pacientes con NAC bacteriémica (NACB), de los que 45 eran varones (52,9%) y por otro lado de 65,54 (20,08) años en los 389 (82,1%) enfermos con NAC sin bacteriemia (NACSB), y de estos 237 eran varones (60,9%).

Las características sociodemográficas, clínicas, de gravedad, radiológicas, gasométricas, hallazgos de laboratorio, valores de PCR y PCT, comorbilidades (y cálculo del índice de Charlson), y la distribución de los pacientes según la clasificación del PSI (I-III y IV-V) de todos los enfermos del estudio se muestran en la tabla 2. Al comparar los pacientes con NACB y NACSB no se encontraron, salvo una mayor proporción de nefropatías en los primeros (8,2 frente a 5,1%,  $p=0,044$ ), diferencias sociodemográficas ni de comorbilidades, ni en el índice de Charlson. Por el contrario, sí existieron diferencias significativas ( $p<0,01$ ) y un mayor número de casos de sepsis, sepsis grave, shock séptico, NACG, necesidad de ventilación mecánica, valor medio del PSI, incidencia de infiltrados multilobares o bilaterales, acidosis, insuficiencia respiratoria y cociente presión parcial de oxígeno/fracción de oxígeno en aire inspirado  $< 250$  a favor de los casos de NACB (porcentajes y valor de  $p$  en tabla 2).

El destino inicial de los pacientes desde el SU, los tiempos de estancia hospitalaria, de estabilización clínica así como la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días se describen en la tabla 3. En los pacientes con NACB la mortalidad global intrahospitalaria fue del 18,8% (16 casos) y a los 30 días fue del 25,9% (22), mientras que en los enfermos con NACSB fue del 2,1% (8) y 2,3% (9) ( $p<0,001$ ), respectivamente. También se encontraron diferencias significativas en los tiempos de estabilización clínica y estancia hospitalaria.

**Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes atendidos en el SU con NAC**

Características de los pacientes (n=474)	NAC con bacteriemia n=85 (17,9%)	NAC sin bacteriemia n=389 (82,1%)	Valor de p
<b>Demográficas</b>			
Edad media (DE) en años	63,84 (20,74)	65,54 (20,08)	0,480
Mediana (rango)	67(15-94)	68(16-99)	
Sexo varón	45 (52,9 %)	237 (60,9 %)	0,182
Toma previa de antibiótico en las 72 h previas	35 (41,2 %)	142 (36,5 %)	0,246
Procedencia de residencia	14 (16,5 %)	57 (14,7 %)	0,671
Fumador	40 (47,1 %)	163 (41,9 %)	0,399
<b>Comorbilidades</b>			
Neoplasia oncohematológica	10 (11,8 %)	64 (16,5 %)	0,281
Enfermedad hepática	3 (3,5 %)	12 (3,1 %)	0,523
Enfermedad cardíaca congestiva	19 (22,4 %)	95 (24,4 %)	0,402
Enfermedad cerebrovascular	8 (8,9 %)	31 (8 %)	0,398
Enfermedad renal	7 (8,2 %)	20 (5,1 %)	0,192
Diabetes	20 (23,5 %)	57 (14,7 %)	0,044
EPOC	21 (24,7 %)	117 (30,1 %)	0,323
Oxigenoterapia crónica domiciliaria	10 (11,8 %)	34 (8,7 %)	0,384
Número comorbilidades media (DE) <sup>a</sup> .	1,01 (1,06)	0,99 (1,01)	
Mediana (rango)	1(0-4)	1(0-4)	0,874
<b>Índice de Charlson</b> (DE). Mediana (rango)	1,84 (1,55) 2(0-6)	1,73 (1,39) 2(0-6)	0,528
<b>Clínicas y de gravedad</b>			
Confusión-alteración de consciencia	24 (28,2 %)	47 (12,1 %)	<0,001
Hipotermia (temperatura < 35°C)	12 (14,1 %)	10 (2,6 %)	<0,001
Criterios de sepsis	74 (87,1 %)	178 (45,8 %)	<0,001
Criterios de sepsis grave	38 (44,7 %)	23 (5,9 %)	<0,001
Criterios de shock séptico	9 (69,2 %)	4 (30,8 %)	<0,001
Utilización ventilación mecánica	13 (15,3 %)	19 (4,9 %)	0,001
NACG	44 (51,8 %)	24 (6,2 %)	<0,001
<b>PSI</b>			
Media (DE)	125,33 (41,67)	94,29 (42,77)	
Mediana (rango)	123 (39-210)	92 (19-210)	<0,001
<b>Distribución por grupos de PSI</b>			<0,001
PSI I-III	26 (30,58 %)	194 (49,87 %)	0,001
PSI IV-V	59 (69,41 %)	191 (49,10 %)	0,001
<b>Radiológicas y gasométricas</b>			
Infiltrado unilobar /multilobar /bilateral	37/ 33/ 15 (43,5%-38,8%-17,6%)	305/ 63/ 21 (78,4% -16,1%-5,39%)	<0,001
Derrame pleural	20 (23,5 %)	73 (18,8 %)	0,196
pH arterial < 7,35	19 (22,4 %)	30 (8,6 %)	0,001
PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250	21 (24,7 %)	26 (7 %)	0,01
PO <sub>2</sub> < 60 mmHg	53 (62,4 %)	160 (42,9 %)	0,002
<b>Hallazgos de laboratorio</b>			
Urea > 64 mg/dl o Cr > 1,5 mg/dl	32 (37,6 %)	48 (12,3 %)	<0,001
Sodio < 130 mEq/L	8 (9,4 %)	23 (5,9 %)	0,231
Glucemia > 250 mg/dl	8 (9,4 %)	24 (6,2 %)	0,337
Hematocrito < 30%	5 (5,9 %)	65 (16,7 %)	0,011
Leucocitosis >12.000/mm <sup>3</sup> o >10% cayados	56 (65,9 %)	190 (48,8 %)	0,006
Leucopenia < 4.000/mm <sup>3</sup>	5 (5,9 %)	26 (6,7 %)	0,500
Trombopenia < 100.000/mm <sup>3</sup>	7 (8,2 %)	16 (4,1 %)	0,157
Antigenuria positiva <sup>b</sup>	69 (81,2 %)	105 (27 %)	<0,001
<b>Valores PCR</b> media (DE); (extremos) mg/L	90,38 (32,93) (19-180)	77,04 (49,05) (7-354)	0,017
<b>Valores PCT</b> media (DE) ; (extremos) ng/ml	10,57 (15,76) (0,62-100)	0,36 (0,42) (0,02-3,43)	<0,001
<b>Recuento leucocitos</b> media (DE); (extremos) mm <sup>3</sup>	14.989 (7.311) (600-50.900)	12.286 (6.299) (400-47.550)	0,002

Los porcentajes excluyen los datos perdidos si los hubiere. Cr: creatinina; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; I.C: índice de Charlson; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; NACG: neumonía adquirida en la comunidad grave; NS: no significativo o sin muestra suficiente; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PSI: *Pneumonia Severity Index*; SU: servicio de urgencias.

<sup>a</sup> Incluye: neoplasia, enfermedad hepática, enfermedad cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal, diabetes y EPOC. <sup>b</sup> Antigenuria positiva: 174 casos (163 para neumococo y 11 para *Legionella*).

Tabla 3

## Características de evolución y destino en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad

Características de los pacientes (n=474)	NAC con bacteriemia (n=85; 17,9%)	NAC sin bacteriemia (n=389; 82,1%)	p
Estancia hospitalaria en días, media (DE)	9,20 (6,26)	8,05 (5,53)	0,103
Estabilización clínica en días, media (DE)	4,05 (1,82)	2,67 (1,64)	<0,001
Días de clínica previa, media (DE)	3 (0,96)	3,67 (1,80)	0,001
<b>Destino inicial de los pacientes</b>			
Alta	2 (2,3%)	84 (97,7%)	<0,001
Observación y alta	2 (4,2%)	46 (95,8%)	
UCE	13 (27,7%)	34 (72,3%)	
Planta	53 (19,9%)	213 (80,1%)	
UCI	15 (55,6%)	12 (44,4%)	
<b>Reingreso tras el alta desde urgencias</b>	2 (2,4%)	5 (1,3%)	0,460
<b>Mortalidad</b>			
Intrahospitalaria	16 (18,8%)	8 (2,1%)	<0,001
Acumulada a los 30 días	22 (25,9%)	9 (2,3%)	

DE: desviación estándar; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; UCE: unidad de corta estancia; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Los porcentajes excluyen los datos perdidos si los hubiere.

Tabla 4

## Diagnósticos microbiológicos

Patógeno confirmado	Total (474) n (%)	NAC con bacteriemia (85) n (%)	NAC sin bacteriemia (389) n (%)
<b>Sin diagnóstico</b>	249 (52,5%)	0 (0%)	249 (64%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	163 (34,4%)	70 (82,4%)	93 (23,9%)
<i>Legionella pneumophila</i>	11 (2,3%)	0 (0%)	11 (2,8%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	8 (1,7%)	0 (0%)	8 (1,7%)
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	5 (1,1%)	0 (0%)	5 (1,3%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	7 (1,5%)	3 (3,5%)	4 (1%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (0,8%)	2 (2,4%)	2 (0,5%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3 (0,6%)	0 (0%)	3 (0,8%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (1,1%)	2 (2,4%)	3 (0,8%)
Otros gramnegativos	4 (0,8%)	2 (2,4%)	2 (0,5%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (0,6%)	1 (1,2%)	2 (0,5%)
Influenza A	4 (0,8%)	0 (0%)	4 (1%)
VRS	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,3%)
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. pneumoniae</i>	3 (0,6%)	2 (2,4%)	1 (0,3%)
<i>S. pneumoniae</i> + Influenza A	3 (0,6%)	2 (2,4%)	1 (0,3%)
<i>S. pneumoniae</i> + VRS	1 (0,2%)	1 (1,2%)	0 (0%)

NAC: neumonía adquirida en la comunidad, VRS: virus respiratorio sincitial



La identificación del patógeno en todas las NAC se realizó en 225 casos (47,5%), 140 en el grupo de NACSB (36%). Los diagnósticos microbiológicos tanto del grupo de NACB como del NACSB se describen en la tabla 4. De los 85 casos de NACB se aisló *S. pneumoniae* en 70 (82,4%) y en otras 5 ocasiones en NAC mixtas (2 con *Mycoplasma pneumoniae*, 2 con virus Influenza A y 1 caso junto con virus respiratorio sincital). En 174 casos (36,7%) se obtuvo una antigenuria positiva: 163 para neumococo (93%) y 11 para *Legionella* (7%). De los 75 aislamientos de *S. pneumoniae* se identificó el serotipo en 70, con la siguiente distribución: serotipo 19A (n = 12), 7F (11), 1 (7), 3 (6), 24F (5), 6A (4), 14 (3) y también se caracterizaron otros 19 serotipos con 2 o menos aislamientos (22 casos).

Los valores medios de PCR y leucocitos (tabla 2) muestran diferencias significativas entre las NACB y las NACSB, pero las mayores diferencias se encuentran al comparar la PCT [media (DE) de 10,57 (15,76) frente a 0,36 (0,42) ng/ml,  $p < 0,001$ ]. Estas diferencias son incluso mayores al comparar la NACB originada específicamente por *S. pneumoniae* con la NACSB [11,36 (16,90) frente a 0,36 (0,42) ng/ml,  $p < 0,001$ ]. Y dentro de las NACB por *S. pneumoniae* existen diferencias globales intergrupo ( $p = 0,008$ ) entre los valores de los serotipos 7F [23,43 (33,49) ng/ml], 19A [19,61 (14,42) ng/ml], 3 [18,01 (10,81) ng/ml] y 1 [12,67 (8,62) ng/ml] comparando con las NAC originadas por los serotipos 6A [3,76 (1,10) ng/ml], 14 [2,85 (2,46) ng/ml], 24 F [2,77 (1,71) ng/ml] y los otros 19 identificados [media de 3,08 (2,39) ng/ml en todos ellos]. Aunque solo al comparar subgrupos se logró establecer diferencias parciales ( $p = 0,002$ ) entre el serotipo 7F y el resto.

Por otro lado y en relación al análisis de los serotipos se encontraron asociaciones entre éstos y las variables de gravedad clínica y mortalidad, como fueron: existencia de sepsis grave en el 83,3% de los casos de serotipo 3, 75% en el 19A y 71,4% en el serotipo 1 ( $p = 0,002$ ). Existencia de shock séptico en el 50% de casos del serotipo 3, 28,6% casos en el 1 y 25% en los casos de serotipo 6A ( $p = 0,029$ ). En cuanto a la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días aunque no se encontraron diferencias significativas (posiblemente por el corto número de casos) sí las hubo en los porcentajes de forma evidente: mortalidad a los 30 días del 57,1% (serotipo 1), del 33,3% (serotipo 3) y del 25% (serotipo 19A). En el mismo sentido y casi con los mismos serotipos la presentación radiológica con implicación multilobar o bilateral se encontró en el 83,3% de los pacientes con serotipo 3 y en el 75% de los casos con serotipos 19A y 6A.

En la figura 1 se describen los valores del ABC-ROC de la PCT, PCR, recuento de leucocitos y formas jóvenes (cayados) para predecir la existencia de NACB. Aunque el ABC-ROC

obtenida para la PCR de 0,648 (IC 95% 0,587-0,708,  $p<0,001$ ), para el recuento de leucocitos de 0,638 (IC 95% 0,572-0,703,  $p<0,001$ ) y para las formas jóvenes (>10% cayados) de 0,868 (IC 95% 0,616-0,756,  $p<0,001$ ), son significativas, la PCT muestra una capacidad muy superior a éstas con un ABC-ROC de 0,988 (IC 95% 0,908-0,995,  $p<0,001$ ). Y esta misma ABC-ROC de 0,988 es la que consigue la PCT para predecir NACB cuando la bacteria aislada es *S. pneumoniae*. También se encuentran diferencias significativas ( $p<0,001$ ) tanto en el ABC-ROC para predecir etiología por *S. pneumoniae* sin bacteriemia en una NAC (0,649 con IC 95% 0,593-0,705) como para predecir positividad del antígeno en orina para neumococo (0,656 con IC 95% 0,601-0,711).

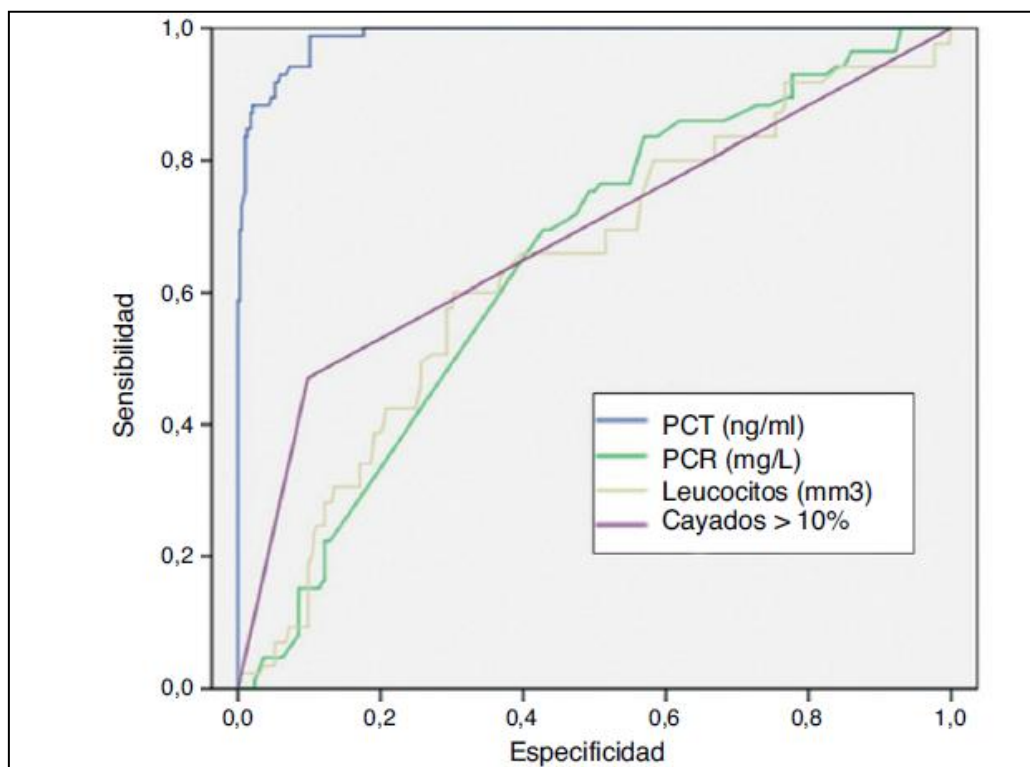
El punto de corte de PCT con mayor capacidad diagnóstica encontrado, y además similar al de estudios previos realizados por nuestro grupo, fue de 0,95 ng/ml (todos los valores de los rendimientos diagnósticos para la predicción de bacteriemia se muestran en la tabla 5) tanto para la predicción de NACB en general como para la NACB por *S. pneumoniae* en particular.

**Tabla 5. Puntos de corte y rendimiento diagnóstico para la predicción de bacteriemia en la neumonía adquirida en la comunidad con/sin *Streptococcus pneumoniae* como patógeno etiológico**

Predicción (punto de corte)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	CP+	CP-
<b>Bacteriemia</b> PCT $\geq$ 0,95 ng/ml	94,1% (86,8-98,0)	91% (87,7-93,6)	69,5% (60,2-77,8)	98,6% (96,7-99,5)	10,45	0,06
<b>Bacteriemia por <i>Streptococcus pneumoniae</i></b> PCT $\geq$ 0,95 ng/ml	94,6% (86,9-98,5)	91% (87,6-93,6)	66,9 % (57,1-75,8)	98,8% (97,1-99,6)	10,51	0,05

CP+: cociente de probabilidad positivo o *likelihood ratio* (LR+); CP-: cociente de probabilidad negativo o *likelihood ratio* (LR-); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; PCT: procalcitonina; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

**Figura 1. Capacidad predictiva de la procalcitonina de bacteriemia en la neumonía adquirida en la comunidad**



	ABC-ROC (IC 95%)	Valor de p
<b>PCT (ng/ml)</b>	<b>0,988 (0,908-0,995)</b>	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>Cayados &gt; 10%</b>	0,686 (0,616-0,756)	p < 0,001
<b>PCR (mg/L)</b>	0,648 (0,587-0,708)	p < 0,001
<b>Leucocitos (n/mm<sup>3</sup>)</b>	0,638 (0,572-0,703)	p < 0,001

ABC-ROC: Área bajo la curva-(*receiver operating characteristic*);

IC: intervalo de confianza; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

**A. Julián-Jiménez et al/ Med Clin (Barc). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05>.**

## DISCUSION

Nuestros resultados confirman, como habían apuntado otros autores<sup>6-8</sup>, que la PCT posee una muy elevada capacidad predictiva de bacteriemia en la NAC, y que en la gran mayoría de los casos, cuando se sospecha ésta, se debe asumir, hasta obtener los resultados definitivos de los hemocultivos, que la bacteria implicada es *Streptococcus pneumoniae*, aislada o asociada a otra bacteria atípica o virus (NAC mixta)<sup>23</sup>. La PCT, al ser capaz de predecir una NACB, puede convertirse en una eficaz herramienta de ayuda para orientar las decisiones que debe tomar el clínico en su valoración del paciente con NAC de forma urgente: decidir el alta o ingreso, la solicitud de hemocultivos y antigenuria y la administración precoz del tratamiento antimicrobiano adecuado. Decisiones que son trascendentales para el pronóstico y la evolución en los pacientes más graves<sup>3,5</sup>. En este sentido cabe destacar la baja incidencia encontrada de reingresos tras ser dados de alta los pacientes con NAC desde el SU en nuestro estudio (con NACB un 2,4% y con NACSB un 1,3%,  $p=0,460$ ) lo que creemos está condicionado precisamente por la mayor adecuación de las altas e ingresos al utilizar la PCT como ayuda, junto al PSI, para decidir el alta o ingreso como ya se ha demostrado en estudios previos<sup>3,21,24</sup>.

Con una mortalidad del 26% a los 30 días, mayor que la de otras series recientes que analizan pacientes con NACB<sup>6-8</sup>, y mucho más elevada que las que analizan en conjunto NACB y NACSB<sup>25</sup>, el diagnóstico microbiológico conseguido en nuestro estudio (47,5% con predominio de *S. pneumoniae* en el 72,4% de los casos) es superior al comunicado en la mayoría de estudios realizados en los SU (<30%)<sup>25,26</sup>, aunque menor que aquellos que emplearon un protocolo de estudio sistemático exhaustivo en todos los enfermos (67,98%)<sup>27</sup> o en un reciente estudio de Capelastegui et al.<sup>28</sup> que incluyó pacientes hospitalizados y domiciliarios obteniendo el 55,7% de diagnósticos microbiológicos. Por otro lado la rentabilidad de los hemocultivos, que en nuestro estudio fueron positivos en el 17,9%, es similar o superior a la mayoría de estudios comparados<sup>6,8</sup> y en clara relación con los pacientes que presentan mayores niveles de PCT y situación de sepsis grave y shock séptico.

De acuerdo con distintos estudios que señalan a la PCT como el biomarcador con mayor capacidad predictiva de bacteriemia en la NAC en los SU<sup>8,14,16</sup>, nuestros resultados otorgan una capacidad muy superior a la PCT sobre la PCR, la existencia de cayados y sobre el recuento de leucocitos totales, mayor que en los citados trabajos y confirmando los obtenidos en trabajos previos de nuestro grupo<sup>8</sup>, aunque con muestras mucho menores.

Con un ABC de 0,988 ( $p < 0,001$ ) y un punto de corte de 0,95 ng/ml de PCT se obtiene (para la NACB originada o no por *S. pneumoniae*) una sensibilidad del 94%, una especificidad del 91% y un VPN mayor del 98,5%, además de unos CP+ de 10,45 (para NACB en general) y 10,51 (NACB por *S. pneumoniae*), lo que le concede una capacidad muy importante para descartar la sospecha de bacteriemia en la NAC en el SU, incluso mayor que en otros estudios (VPN 94-97%)<sup>6,16</sup>, con lo que esto supone a la hora del abordaje inmediato del paciente con NAC (extraer hemocultivos, necesidad de administración precoz del tratamiento empírico adecuado en el SU y decisión de ingreso hospitalario). En el caso de sospecha fundamentada de NACB por *S. pneumoniae* (como lo sería al obtener una PCT > 0,95 ng/ml con/sin antigenuria positiva) nos obligaría a adecuar la terapia antimicrobiana y administrar un betalactámico más un macrólido (o fluorquinolona) según las recomendaciones de la última guía de consenso para el manejo de la NAC<sup>4</sup>.

En este sentido, pero con un punto de corte inferior, en un reciente estudio Müller et al.<sup>6</sup> proponen extraer hemocultivos y sospechar bacteriemia en la NAC cuando la PCT sea superior a 0,25 ng/ml, Tudela et al.<sup>16</sup> y otros estudios y revisiones<sup>3</sup> recientes coinciden en torno a una determinación obtenida de 0,5 a 1 ng/ml de PCT como el valor más preciso para sospechar bacteriemia e indicar la necesidad de hemocultivos, siempre que no se hayan tomado previamente antibióticos, en cuyo caso habría que reconsiderar cada caso en función de la situación clínica y características del paciente<sup>3,14</sup>.

A la hora de predecir la etiología bacteriana o viral y distinguir entre las bacterias atípicas (*Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*), *Legionella* sp, *S. pneumoniae* y otras bacterias, se ha señalado que solo la PCT puede poseer capacidad discriminativa, incluso a partir de puntos de corte de 0,15 ng/ml (España et al)<sup>29</sup>. El rendimiento diagnóstico para orientar una etiología bacteriana es muy superior al conseguido por PCR<sup>8,27,29</sup>. En nuestro estudio existen diferencias significativas entre los niveles de PCT al comparar los casos con confirmación microbiológica de *S. pneumoniae* (solo o en casos de NAC mixta junto con virus o *Mycoplasma pneumoniae*) y el resto de las NAC (con y sin diagnóstico microbiológico). De forma que con un punto de corte de 0,85 ng/ml de PCT obtiene un VPN de 93,5% y un ABC-ROC de 0,649.

En relación a los serotipos de neumococo encontrados pensamos que puede ser relevante para las estrategias de vacunación en adultos conocer y confirmar que en nuestro medio los más frecuentes productores de NACB (serotipos 19A, 7F, 1, 3 y 6A) se asocian con los niveles más altos de PCT, con la mayor evolución a cuadros de sepsis grave y shock

séptico, con una mayor afectación multilobar y bilateral en la radiología y con una mayor mortalidad. Nuestros resultados resultan muy superponibles a los publicados por otros autores en estudios o revisiones recientes<sup>9,30</sup>. Dichos serotipos se encuentran incluidos tanto en la vacuna conjugada 13-valente autorizada por la Agencia Europea del Medicamento en octubre de 2011 y en nuestro país en julio de 2012 para adultos, como en la vacuna 23-valente<sup>4</sup>. Por los resultados obtenidos en nuestro trabajo, aunque la muestra ha sido insuficiente para establecer distintas comparaciones y conclusiones, y la transcendencia que tiene el que las estrategias de vacunación sean las adecuadas, pensamos que ésta puede ser una línea de investigación en el futuro dado que no hemos encontrado ningún trabajo que relacionara los niveles de PCT con la gravedad, respuesta inflamatoria y mortalidad según los serotipos de *S. pneumoniae* identificados.

Finalmente cabe decir, aunque es un aspecto que siempre se debería considerar, que no se ha estimado la toma de antibióticos previa al no haberse encontrado diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) entre el grupo de pacientes que sí los había tomado y el que no. En relación al tiempo de evolución clínica hasta la llegada al SU del paciente con NAC sí se encontraron diferencias ( $p=0,001$ ) cuando se confirmó NACB respecto a los casos con NACSB, ya que el paciente acudió 0,67 días antes de media cuando los hemocultivos fueron positivos.

Aunque para el análisis del valor clínico de la PCT nos parece adecuado el haber excluido a los pacientes inmunodeprimidos y aquellos en los que no se mantuvo el diagnóstico de la NAC, se debe tener en cuenta porque podría introducir un potencial sesgo para la aplicación en la práctica clínica de los biomarcadores.

Nuestro estudio tiene distintas limitaciones como son su carácter unicéntrico y el tamaño de la muestra, que para algunas comparaciones resultó escasa. Otras limitaciones menores habrían podido producir algún sesgo o déficit de información al no haber tenido en cuenta la situación funcional o el análisis de las complicaciones (derrame-empiema). Por otro lado no se han analizado o comparado otras escalas pronósticas de gravedad, como pudiera ser el CURB-65, con los niveles de PCT, lo que hubiera añadido una información complementaria. Tampoco se incluyó la medición inicial de la temperatura como variable predictiva, aunque ésta frecuentemente suele estar artefactada por la administración previa no solo de antimicrobianos, sino, más aún, de antipiréticos. A pesar de estas limitaciones, creemos en la validez interna del estudio y que éste muestra la realidad del papel que puede jugar la PCT para predecir NACB en el SU e incluso su evolución comparando varias

mediciones consecutivas, reflejo de la dinámica de la propia infección<sup>31,32</sup>.

En conclusión, en los pacientes con NAC la PCT consigue un gran rendimiento diagnóstico para descartar o sospechar bacteriemia y para orientar la etiología de la NAC por *S. pneumoniae*. Los serotipos de neumococo más frecuentes (1, 3, 19A y 7F) se presentan con mayores valores de PCT como reflejo de una mayor respuesta inflamatoria sistémica, gravedad clínica y peor pronóstico.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

### **Agradecimientos**

A la Dra. Asunción Fenoll Comes (Instituto de Salud Carlos III), la Dra. Carmen García Colmenero (Delegación Provincial de Sanidad de Toledo) y la Dra. Susana Brea Zubigaray por su ayuda e información en la caracterización de las cepas aisladas de *Streptococcus pneumoniae*. Al Dr. Rafael Cuena Boy por su ayuda en el análisis estadístico del estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:111-30.
- 2.- Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM. Estudio INFURG-SEMES: Epidemiología de las Infecciones en los Servicios de Urgencias Hospitalarios y evolución en la última década. *Emergencias*. 2013; 25:368-78.
- 3.- Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Candel González FJ ¿Cuándo, dónde y cómo ingresar al paciente con neumonía adquirida en la comunidad? *Rev Clin Esp*. 2013;213:99-107.
- 4.- Torres A, Barberán J, Falgera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea et al. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2013;140:223.e1-223.e19.
- 5.- Julián-Jiménez A ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? *Emergencias*. 2011; 23:161-3.
- 6.- Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 2010; 138:121-9.
- 7.- Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Benoit G. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2006;32:469-72.
- 8.- Julián-Jiménez A, Timón-Zapata J, Laserna-Mendieta EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo MJ, Cabezas I, et al. Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.015>.
- 9.- Cardinal-Fernández P, García Gabarrot G, Echeverría P, Zum G, Hurtado J, Rieppi G. Aspectos clínicos y microbiológicos de la neumonía aguda comunitaria a *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Clin Esp*. 2013;213:88-96.
- 10.- Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:33-7.
- 11.- Tudela P, Lacoma A, Prat C, Mòdol JM, Giménez M, Barallat J, et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:685-90.
- 12.- Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? *Emergencias*. 2012; 24:343-5.
- 13.- Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T, and the German Competence Network for the Study of Community Acquired Pneumonia (CAPNETZ) Study Group. Cardiovascular



and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182:1426-34.

14.- Julián-Jiménez A, Candel González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005>.

15.- Vail GM, Xie YJ, Haney DJ, Barnes CJ. Biomarkers of thrombosis, fibrinolysis, and inflammation in patients with severe sepsis due to community-acquired pneumonia with and without *Streptococcus pneumoniae*. *Infection*. 2009;37:358-64.

16.-Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol J.M, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias*. 2012; 24:348-56.

17.- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997; 336:243-50.

18.- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell D, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community- acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Suppl 2):S27-72.

19.- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference". *Intensive Care Med*. 2003; 29:530-8.

20.- Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987; 40:373-83.

21.- Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Parejo R, Laín-Terés N, Cuenca-Boy R, Lozano-Ancín A. Mejora del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:230-40.

22.- Halm EA, Teirstein AS. Management of community acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2002; 347:2039-45.

23.- Julián-Jiménez A, Palomo ML, Parejo R, Laín N. Neumonía mixta bacteriana: ¿realidad no reconocida? *Rev Clin Esp*. 2011;211:375-83.

24.- Julián-Jiménez A, Parejo R, Cuenca-Boy R, Palomo MJ, Laín-Terés N, Lozano-Ancín A. Intervenciones para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad desde el servicio de urgencias. *Emergencias*. 2013;25:379-92.

25.- Juan A, Jacob J, Llopis F, Gómez-Vaquero C, Ferré C, Pérez-Mas JR, et al. Análisis de la seguridad y la eficacia de la unidad de corta estancia en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Emergencias*. 2011;23:175-82.

26.- Ferré C, Llopis F, Jacob J, Juan A, Palom X, Bardés I, et al. Evaluación de la utilidad de la tinción de Gram del esputo para el manejo de la neumonía adquirida en urgencias. *Emergencias*. 2011;23:108-

11.

27.- Bello S, Lasierri AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA, Vera E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J*. 2012;39:1144-55.

28.- Capelastegui A, España PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: Link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infectious Diseases*. 2012;12:134.

29.- España PP, Capelastegui A, Bilbao A, Díez R, Izquierdo F, López de Goicoetxea MJ, et al. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumoniae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:3397-405.

30.- Aspa J. Neumonía adquirida en la comunidad, el futuro en el presente: complicaciones cardiovasculares y vacunas conjugadas. *Arch Bronconeumol*. 2012; 48:347-8.

31.- Lacoma A, Rodríguez N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Andreo F, Ramírez A, et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31:825-33.

32.- Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6:203-14.



## **6.- DISCUSIÓN**



## 6.- DISCUSIÓN

En función de los objetivos principales y de los resultados obtenidos en los cuatro artículos originales se plantea la siguiente discusión de la línea de investigación conjunta y de las cuatro publicaciones, así como de las limitaciones de los estudios y las posibles líneas de investigación que se abren para el futuro:

**La puesta en marcha de una GPC para la valoración y atención de los pacientes con NAC en los SUH** que incluya la valoración sistemática con una EPG, en nuestro caso el PSI o el PSIm, y los BMRII junto con distintos criterios adicionales establecidos, puede llegar a convertirse en una herramienta muy efectiva y eficiente para, por un lado, lograr disminuir la variabilidad de todas las decisiones más importantes que debe tomar el MU al atender a un paciente con NAC, como son la solicitud de pruebas complementarias (estudios analíticos y microbiológicos), la administración del tratamiento AB adecuado precoz y la decisión de alta-ingreso (el cuándo) y el lugar de destino apropiado (el dónde). Y, por otro lado, para reducir la mortalidad global del proceso, disminuir la incidencia de altas improcedentes e ingresos inadecuados (y sus posteriores consecuencias) y acortar el tiempo necesario para conseguir la estabilización clínica y, por consiguiente, disminuir la estancia hospitalaria.

Tras encontrar, en todos los indicadores de actuación y de resultados comentados anteriormente e incluidos en la descripción metodológica de los estudios<sup>E1,E2</sup>, un cambio positivo significativo entre los Gpre (G1 y G3) y los Gpos (G2 y G4) o, al menos, con cierta magnitud de sus efectos, podemos decir que cada una de las dos intervenciones (incorporación y seguimiento de las GPC) resultó efectiva para el paciente (morbimortalidad) y eficiente para el sistema (costes). Los resultados obtenidos en nuestros estudios<sup>E1,E2</sup> refuerzan lo publicado anteriormente por nuestro grupo con un tamaño muestral menor (100 pacientes con NAC en un Gpre y otros 100 en un Gpos)<sup>163</sup> donde la implantación de la citada GPC SEMES-SEPAR de 2008<sup>166</sup> mejoró, con diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) algunos de los indicadores evaluados: la administración del tratamiento AB adecuado (62% vs 97%), la administración precoz (en menos de 4 horas) del AB en el SUH (31% vs 90%), la solicitud adecuada de las pruebas complementarias y microbiológicas (18% vs 74%), la consecución del diagnóstico microbiológico final (22% vs 47%), la duración del tratamiento AB (media de 12,5 a 9,1 días), la estancia hospitalaria (8,6 a 6,1 días) y el nú-

mero de reconsultas en el SUH y de aparición de complicaciones durante los 30 días tras el alta desde nuestro servicio (17% vs 8%). En relación a la mortalidad acumulada a los 30 días no se encontraron diferencias significativas en el estudio preliminar<sup>163</sup>, aunque sí una mejora en los porcentajes con reducción proporcional de la mortalidad (del 11% al 8%). Posteriormente, en el primer estudio comparativo antes y después de la implantación de la GPC y con un tamaño muestral de 200 pacientes en cada grupo, si encontramos diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad acumulada a los 30 días (15% vs 8,5%,  $p=0,012$ )<sup>E1</sup>, lo que parece indicar que la existencia de éstas depende en este caso de la potencia del estudio. Esta afirmación se confirmó en el segundo estudio<sup>E2</sup> donde tras la segunda intervención la mortalidad a los 30 días disminuyó del 11,5% al 5,5% ( $p=0,003$ ) y al comparar la registrada en el G1 respecto al G4 del 15% al 5,5% ( $p=0,001$ ). Sin duda es el resultado objetivo más importante de los obtenidos que demuestra la mejora de la atención de los pacientes con NAC en el SUH tras implantar las CPG seleccionadas<sup>166,173</sup>.

En esta línea coincidimos con Capelastegui et al.<sup>161</sup> quienes, hace ahora casi una década en un estudio pionero tras implantar una GPC para los enfermos con NAC ingresados en su hospital, publicaron una reducción de los tiempos de tratamiento antimicrobiano (global de 1,5 días e intravenoso de 1,3 días), de la estancia hospitalaria (1,8 días de media) y de la inadecuación de la pauta antibiótica elegida (del 28,6% al 11,8%). Además, también encontraron una reducción de la mortalidad intrahospitalaria (OR: 2,46; IC 95%: 1,37-4,41) y de la global o acumulada a los 30 días (OR: 2,14; IC 95%: 1,23-3,72). Dichos resultados son muy similares a los obtenidos en nuestros estudios<sup>E1,E2</sup>, aunque hay que mencionar dos aspectos fundamentales que marcan una diferencia metodológica del estudio de Capelastegui et al.<sup>161</sup> con los nuestros<sup>E1,E2</sup>. Ellos contaron con un grupo control externo de otros centros hospitalarios y en su trabajo sólo incluyeron a los pacientes que finalmente ingresaron.

En otro estudio realizado en Italia sobre pacientes hospitalizados Blasi y et al.<sup>162</sup> demostraron, con porcentajes de resultados muy superponibles a los nuestros, que si bien el seguimiento de la GPC para la NAC de sus médicos era muy escaso (sólo el 33%), como ocurría previamente a la primera (alrededor del 25%)<sup>E1</sup> y a la segunda intervención (40%)<sup>E2</sup> en nuestro SUH, pero la eficacia de la misma fue evidente al reducir la mortalidad (OR: 0,77; IC 95%: 0,51-0,98) y al aumentar la elección adecuada de la pauta antibiótica, hecho que se identificó como uno de los factores más relevantes relacionados con la re-

ducción de la mortalidad (del 9,1% al 5,7%), confirmando lo publicado en estudios y revisiones recientes<sup>27,29,158,159</sup>. En nuestros estudios<sup>E1,E2</sup> también encontramos que la elección de la pauta incorrecta de AB en el SUH se relaciona tanto con la mortalidad intrahospitalaria ( $p<0,001$ ), como con la mortalidad global a los 30 días ( $p<0,001$ ).

Por otro lado, además de la eficacia y efectividad para el paciente, la implantación de la GPC también obtiene una mayor eficiencia para el sistema, ya que además de evitar ingresos innecesarios y sus costes derivados<sup>30</sup>, se consigue una reducción de la estancia hospitalaria y del tiempo de tratamiento AB<sup>161</sup>. Estos datos fueron confirmados en nuestros estudios<sup>E1,E2</sup>, en relación a la estancia hospitalaria (1,14 días entre G1 y G2 y de 2,25 días entre el G1 y G4,  $p<0,001$ ) y respecto al del tiempo de tratamiento AB global (1,41 días entre G1 y G2 y 2,25 días entre el G1 y G4,  $p<0,001$ ).

Otro aspecto aportado por nuestros estudios (no contemplado en otros trabajos publicados hasta ahora) es la reducción del tiempo de estabilización clínica (0,37 días menos de media entre el G1 y el G2 y de hasta 0,54 días al comparar el G1 con el G4,  $p=0,008$ ), que como hemos visto se relaciona con la administración precoz del AB en el SUH y con la liberación de camas hospitalarias más rápida que, indudablemente, favorece la dinámica del SUH y la calidad de la atención prestada en el mismo y en el resto del hospital.

Un aspecto que queda por analizar es qué ocurre con el efecto positivo de la aplicación de las GPC en la mortalidad a largo plazo, ya que hasta el momento se sabe que los pacientes ingresados por NAC, tras 1-5 años, presentan una mortalidad mayor de la esperada para su edad y frecuentes complicaciones cardiovasculares graves<sup>167</sup>, y que diversos marcadores biológicos relacionados con la inflamación y con la enfermedad cardiovascular están elevados en los pacientes con NAC con peor pronóstico a corto y a largo plazo<sup>53-57</sup>.

Por otro lado, **la administración precoz y adecuada del AB en el SUH**, aunque se relaciona con una menor mortalidad tanto intrahospitalaria como global a los 30 días (31,7% vs 15,3%), no lo hace con significación estadística en nuestro primer estudio<sup>E1</sup>, pero es evidente que tuvo un efecto marcado. En el segundo trabajo<sup>E2</sup> sí se encontró relación estadísticamente significativa entre la administración de la pauta AB precoz con una menor mortalidad tanto intrahospitalaria ( $p<0,001$ ) como con la acumulada a los 30 días ( $p=0,003$ ), de la misma manera que lo hace la adecuación del AB a las recomendaciones de las GPC utilizadas<sup>166,173</sup> durante los dos estudios<sup>E1,E2</sup>: mortalidad intrahospitalaria en



los Gpre-GPC del 34,5% frente a 7,5% ( $p < 0,001$ ) y mortalidad a los 30 días del 22,6% frente al 6,9% en los Gpos-GPC ( $p < 0,001$ ).

También Dambrava et al.<sup>15</sup>, en un estudio de 780 pacientes hospitalizados con NAC, comprobaron que existían diferencias entre la mortalidad según hubiera o no adherencia al AB recomendado por la GPC que era utilizada en su centro (3% vs 10,6%). Esta reducción es proporcionalmente comparable a la que nosotros hemos podido observar en nuestros dos primeros estudios (8,5% vs 15%)<sup>E1</sup> y (5,5% vs 15%)<sup>E2</sup>, respectivamente.

Estos datos reafirman la enorme importancia que tiene el administrar de forma precoz el AB adecuado en el pronóstico vital de la NAC, tal y como nos indican las propias GPC<sup>1,3,7</sup>. Incluso aun cuando sólo una parte de los médicos, a partir del 10% de los que atienden a los pacientes con NAC, como demostraron Dean et al.<sup>160</sup>, se adhieran a la GPC de tratamiento de la NAC, se puede conseguir un descenso significativo en la mortalidad (OR 0,92; IC95%: 0,87-0,98,  $p = 0,007$ ). Por lo que aunque solo una parte de los médicos se adhieran al seguimiento de la GPC, el impacto beneficioso de la misma se conseguirá y el esfuerzo en cada una de las intervenciones siempre estará compensado.

Al valorar otras variables estudiadas en relación a la administración de la pauta antimicrobiana en el SUH, se observó en ambos estudios<sup>E1,E2</sup> que en los Gpos (G2 y G4) hubo una mayor administración del AB en el SUH y una menor proporción de cambios de la pauta inicial tanto en los casos que ingresaron en planta o en UCI como en los que recibieron tratamiento domiciliario.

La **inclusión de los biomarcadores** (PCR y PCT) como elementos complementarios a las EPG (PSI y/o CURB-65, fundamentalmente)<sup>23,74</sup>, como predictores de la existencia de bacteriemia<sup>61</sup> y de mortalidad<sup>72,74,75</sup> en la NAC, e incluso para predecir una posible etiología bacteriana<sup>86</sup>, cada día es más habitual en los SUH<sup>53,70</sup>.

Como se describe en la reproducción de las publicaciones en el apartado 4 (material, métodos y resultados), en nuestros estudios<sup>E1,E2</sup> incluimos de forma arbitraria un valor de PCT  $> 1$  ng/ml como criterio adicional de necesidad de ingreso (o al menos de seguimiento del paciente en observación), de extracción de hemocultivos y de administración precoz del AB, debido a la probabilidad de bacteriemia y progresión a SG o SS que tendrían los pacientes en los que se encontraran estos valores, según las recomendaciones de distintos autores<sup>57,61</sup>.

Los resultados de nuestro primer y segundo estudios<sup>E1,E2</sup> confirmaron que los valores elevados de los BMRII (y especialmente la PCT) se asociaron al hallazgo de bacteriemia, a encontrar una antigenuria positiva y/o un diagnóstico microbiológico confirmado y a la mortalidad (global a los 30 días, intrahospitalaria y en la UCI). Y estas asociaciones son mayores y más fuertes ( $p < 0,05$ ) cuando la PCT es superior a 2 ng/ml<sup>E1,E2</sup>. En este sentido cabe destacar las diferencias en los valores de PCT en función de si los enfermos cumplían criterios de NACG o no (7,99 ng/ml frente a 1,42 ng/ml de media,  $p < 0,001$ ), criterios de SG o no (11,19 ng/ml frente a 1,73 ng/ml,  $p < 0,001$ ) y de SS o no (22,83 frente a 2,77 ng/ml,  $p < 0,001$ ), como expresión de gravedad clínica y respuesta sistémica inflamatoria.

Por todo ello, y de acuerdo a lo propuesto por diversos autores<sup>51,57,61</sup>, pensamos que estaría indicado en un enfermo con NAC y con niveles de PCT  $> 0,5$  ng/ml el valorar la extracción de hemocultivos, la administración del AB de forma precoz y tener este dato en consideración al realizar la valoración pronóstica con el PSI, PSIm o CURB-65 (según la EPG utilizada en cada SUH). Como se sabe, y se comentará posteriormente, el uso rutinario del PSI o del PSIm mejora todos los indicadores de actuación en la NAC en el SUH (de proceso y de resultados)<sup>168</sup>, pero si además incluimos a la PCT (con un punto de corte normalmente determinado entre 0,5-1 ng/ml) esta mejora se incrementa de forma significativa<sup>169</sup>.

La **decisión de ingresar o no al paciente** determinará tanto la solicitud de estudios complementarios como el tipo de tratamiento y, por consiguiente, el pronóstico y la evolución del paciente, según ésta haya sido o no acertada. Por ello es fundamental disminuir las altas improcedentes y los ingresos no justificados. Es conocido que la implantación rutinaria de una GPC que incorpore el PSI o el PSIm en un SUH origina una disminución del porcentaje de ingresos no justificados, además de una mayor adecuación del lugar de tratamiento (ambulatorio u hospitalario) y de la adecuación y precocidad del tratamiento AB, como publicaron Renaud et al.<sup>33</sup> y recientemente Delgado et al.<sup>168</sup>. En este sentido y en otro estudio de nuestro grupo<sup>169</sup> (aunque también con una muestra reducida de 100 pacientes por grupo comparado) el uso rutinario del PSIm junto a otros criterios adicionales y, en concreto, el utilizar un punto de corte de PCT de 1 ng/ml como expresión de una respuesta inflamatoria sistémica importante a la NAC, disminuyó aún más las altas inadecuadas del 30% al 13%,  $p < 0,05$  (los pacientes de los grupos de riesgo del PSI I-III con PCT  $> 1$  ng/ml tienen una mayor probabilidad de bacteriemia y en un elevado porcen-

taje criterios de sepsis). Junto a ello la tasa de reconsultas tras el alta en el SUH (12% a 7%) y la mortalidad global evaluada a los 30 días (13% a 12%) también disminuyeron en el grupo que incluyó la PCT junto al PSI para determinar la decisión de ingreso hospitalario. Estos resultados deberían ser tenidos en consideración teniendo en cuenta que la variabilidad del porcentaje de ingresos entre distintos centros y médicos es muy grande cuando no se sigue una GPC<sup>19,20</sup>, e incluso cuando el seguimiento y la adherencia a ésta son altos, ya que existen criterios o razones que no se contemplan en el PSI<sup>21</sup>.

Aujesky et al.<sup>170</sup>, en un estudio realizado en 12 SUH donde existía un alto seguimiento de una GPC para la NAC con la escala PSI, encontraron que el 37,4% de los pacientes “de bajo riesgo” con PSI I-III fueron ingresados y el 3,2% de los casos “de alto riesgo” con PSI IV-V fueron dados de alta. En este sentido, Labarere et al.<sup>171</sup> también observaron que el 44,7% de los pacientes de bajo riesgo (PSI I-III) eran ingresados, y de estos el 20% no tenían justificación o algún criterio para haberlo hecho. En otro estudio reciente (Hinojosa et al.)<sup>34</sup> elaborado para valorar la adecuación de los ingresos hospitalarios por NAC, se comprobó una menor proporción de ingresos inadecuados (6,07%) en los grupos de bajo riesgo (PSI I-III), pero una gran proporción de altas improcedentes (de acuerdo con el PSI y los criterios adicionales de ingreso añadidos por los propios autores) que llegó al 32,89%.

En nuestros estudios<sup>E1,E2</sup> la elección de un destino inicial inadecuado disminuyó significativamente al comparar los Gpre (G1 y G3) con los Gpos (G2 y G4) (del 35,5% al 3,5% en la primera intervención y de 34,5% a un 2% en la segunda intervención,  $p < 0,001$ ). De la misma manera, al comparar la disminución del porcentaje de decisiones inadecuadas de alta o ingreso desde el inicio (G1 en el año 2008) al término de los estudios (G4 en el 2012), se encuentra una mejora muy significativa (35,5% a 2%,  $p < 0,001$ ) durante los cinco años del estudio<sup>E2</sup>. Pero observamos, como en el citado trabajo de Hinojosa et al.<sup>34</sup>, que en los pacientes con PSI I-III la inadecuación se debió en su mayoría a las altas improcedentes (al existir alguno de los criterios adicionales comentados en la descripción de material y métodos del apartado 4, que no se tuvieron en consideración) más que a ingresos inapropiados de pacientes con PSI I-III. Es decir, que parece producirse una infraestimación de la necesidad de ingreso desde el SUH<sup>23</sup>. Al analizar detenidamente este aspecto consideramos que la mejora de la adecuación de las decisiones de alta o ingreso observadas en nuestros estudios<sup>E1,E2</sup> se debió a varios factores: el alta directa desde el SUH fue mayor en el G1 y G3 respecto a G2 y G4 (36,5% y 27% vs 19,5% y 18%,  $p < 0,001$ ), en el

G2 y G4 se decidió en más ocasiones dejar al paciente en observación respecto a G1 y G3 (16% y 13,5% vs 9% y 9%,  $p = 0,032$ ) y la existencia de una PCT > 1 ng/ml fue el criterio que cambió la decisión de alta a ingreso en el 28% de los pacientes con PSI I-III (al asumir una elevada respuesta inflamatoria y/o probabilidad de bacteriemia).

**Parece demostrado que el efecto positivo de la aplicación de una GPC en los indicadores de las actuaciones, tratamientos y de resultados se pierden con el tiempo o empeoran de forma evidente.** Ya se ha visto que en todos los indicadores y variables de actuación y de resultados, tras una primera intervención<sup>E1</sup>, se produce una mejora evidente y que de esta forma una GPC adecuada y adaptada se convierte en una magnífica herramienta para disminuir la variabilidad en la atención de todos los pacientes con NAC en el SUH. Tras un periodo de aproximadamente un año tuvimos la sensación de que este efecto positivo provocado por la intervención se estaba perdiendo, o al menos parcialmente, por lo que decidimos diseñar un segundo estudio<sup>E2</sup> para poder evaluar si el beneficio obtenido para el paciente y para el sistema permanecían en el tiempo o eran necesarias nuevas intervenciones o su revisión periódica y actualización como refuerzos de la misma, como Capelastegui et al. demostraron parcialmente<sup>174</sup>. En la elaboración del segundo estudio surgieron distintas preguntas: ¿cuánto tiempo se mantiene este efecto beneficioso tras la implantación de una GPC? ¿Es igual de útil para todos los pacientes con NAC independientemente de su gravedad y lugar de tratamiento? Es conocido que tras la puesta en marcha de una GPC se debe evaluar tanto su impacto global como de cada variable e indicador, de manera que se puedan identificar las posibles áreas de mejora y confirmar la consecución de los objetivos establecidos. En nuestra experiencia y a la vista de los resultados obtenidos tras el segundo estudio<sup>E2</sup> podemos decir que cada intervención realizada resultó efectiva para el paciente y eficiente para el sistema al encontrar en todos los indicadores comentados un cambio positivo significativo entre el G1 y G2 y entre G3 y G4, de la misma forma que al comparar el G1 con el G4. Pero al comparar los resultados entre los propios Gpre (G1 y G3) se comprueba que si bien todos los indicadores son más favorables, las diferencias son pequeñas y en todos los casos no significativas ( $p > 0,05$ ), lo que demuestra que la atención y el tratamiento de los pacientes con NAC había vuelto a una situación muy parecida al principio del estudio en el año 2008 y que, como se suponía, el efecto de la implantación de la GPC fue limitado en el tiempo.

De ahí que, como ya se ha comentado, si se logra al menos que tras las intervenciones y la formación una parte de los profesionales se adhieran de inicio o recuperen el seguimiento a las recomendaciones de la GPC, el esfuerzo de cada intervención estará compensado. Pero, además, que la realización de forma periódica de un recuerdo o actualización de la GPC no sólo está justificada, ya que parece demostrado que el efecto positivo de la aplicación de las GPC en los indicadores de actuación y de resultados se pierden con el tiempo, sino que además es necesaria.

Los resultados del tercer estudio<sup>E3</sup> confirman que **los BMRII y el lactato poseen una estimable capacidad predictiva de gravedad, de mortalidad a corto y medio plazo, de posible existencia de bacteriemia y una razonable orientación del patógeno etiológico en la NAC**. Así estos BMRII y el lactato, como se había señalado en los estudios anteriores<sup>E1,E2</sup> pueden convertirse en una eficaz ayuda para orientar las decisiones que debe tomar el clínico en la valoración de sus pacientes en el SUH, como son el decidir el alta o ingreso (combinándose con las EPG y mejorando el poder predictivo de éstas), la obtención de muestras microbiológicas (y especialmente los hemocultivos) y la administración inmediata del AB adecuado (en los pacientes más graves, donde será más determinante para el pronóstico vital del paciente)<sup>23,27</sup>. Todos estos aspectos ya han sido discutidos anteriormente.

A pesar de la importancia y de la magnitud de los resultados obtenidos en los estudios de esta tesis doctoral<sup>E1,E2,E3,E4</sup>, que coinciden con lo hallado por otros autores, es muy importante recordar que el papel de los BMRII y del lactato es complementar, pero no sustituir, a la exploración física sistemática, al juicio clínico del médico responsable y a la obtención de las muestras microbiológicas adecuadas en cada caso según lo indicado en la GPC correspondiente<sup>51</sup>. Y de esta manera servir de una eficaz ayuda para el médico, siempre que éste la precise para la valoración de cada caso de NAC o en su actuación en el SUH<sup>23</sup>.

Es importante comprobar que el perfil de los pacientes de nuestro estudio<sup>E3</sup> (características sociodemográficas, estancia media, tiempo de estabilización, destino inicial, características clínicas, mortalidad, etc.) y los hallazgos microbiológicos y diagnósticos conseguidos reflejan el escenario habitual en relación a la NAC en los SUH<sup>1,179</sup>.

En el tercer estudio realizado<sup>E3</sup> encontramos una mortalidad del 10% a los 30 días y del 22,6% a los 180 días (cifras que se encuentran dentro de los rangos observados du-

rante los últimos 6 años en nuestro centro)<sup>E2</sup>, que son algo más altas que las de otras series recientes que analizan los BMRII<sup>79-81</sup>. Sin embargo, el diagnóstico microbiológico conseguido en nuestro trabajo (46,8% de todos los casos de NAC con predominio de *S. pneumoniae*) es superior al comunicado en la mayoría de estudios realizados en los SUH (< 30%)<sup>1,175</sup>, aunque a su vez menor que los que emplearon un estudio microbiológico sistemático y exhaustivo en todos los enfermos (67,98%)<sup>81</sup>. Por otro lado se consiguió una considerable rentabilidad de los hemocultivos (positivos en el 23%) en clara asociación con la existencia de criterios de sepsis, SG y SS, superior a la mayoría de estudios comparados<sup>61,88</sup> y también a la conseguida en el resto de nuestros estudios<sup>E1,E2,E4</sup>.

En **relación con las EPG**, los niveles de lactato, de MR-proADM y de PCT mostraron diferencias significativas entre los grupos del PSI de bajo riesgo (I-III) y de alto riesgo (IV-V) ( $p < 0,05$ ), tal y como han comunicado otros autores<sup>55,73,74</sup> y como se ha comentado anteriormente en los resultados de los dos primeros estudios de este trabajo<sup>E1,E2</sup>. Schuetz et al.<sup>73</sup> encontraron que la MR-proADM tenía un gran poder discriminativo para predecir mortalidad, incluso mayor que algunas EPG y en concreto que el PSI y el CURB-65.

Nuestros resultados<sup>E3</sup> en relación con la capacidad predictiva de mortalidad de los propios BMRII y su comparación con el recuento de leucocitos, con el PSI, CURB-65, criterios de NACG, índice de Charlson y con el SET (hecho novedoso, porque aunque Herrero et al.<sup>83</sup> estudiaron su relación con otro sistema de triaje, no se ha publicado nunca con el SET) sitúan al lactato y a la MR-proADM como los marcadores con mayor poder predictivo de mortalidad a corto plazo. Con un ABC para el lactato de 0,89 (tanto para la mortalidad intrahospitalaria como a los 30 días) y para la MR-proADM de 0,86 (mortalidad intrahospitalaria) y 0,89 (mortalidad a los 30 días) se confirman los resultados de otros recientes estudios con la MR-proADM<sup>79-81</sup> que obtienen similares rendimientos. Estos refuerzan el papel del lactato y su utilidad en los SUH en los pacientes con NAC y con situación clínica de SG o SS<sup>51,65,66</sup>.

**En relación a la predicción de mortalidad intrahospitalaria** merece una mención especial, al ser muy significativo para los SUH, que el SET sea la **escala pronóstica y de clasificación de gravedad** (superior a las EPG clásicas para la NAC como el PSI y CURB-65 y a los criterios de NACG) con mayor poder predictivo de mortalidad intrahospitalaria. Aunque es un resultado que no se había analizado anteriormente, y que por lo tan-

to habrá que validar en futuros estudios, refleja la relación entre la gravedad con la que acude el paciente al SUH y su pronóstico vital a corto plazo.

Para el lactato, el PC con mayor rendimiento encontrado para predecir mortalidad intrahospitalaria fue 3,38 mmol/l, que ofrece un muy alto VPN del 97,1% y un CP+ de 19,09, en consonancia con la importancia que le otorgan todas las recomendaciones para su uso en los pacientes graves en el SUH<sup>51,65,66</sup>.

Para la **predicción de mortalidad a los 30 días o a corto plazo** (periodo de tiempo considerado como «estándar» para la gran mayoría de EPG), tanto el lactato como la MR-proADM consiguen las mejores ABC, de 0,89 en ambos casos, y mayores que las obtenidas por PSI, CURB-65, criterios NACG y el SET.

El PC de la MR-proADM encontrado con mayor rendimiento pronóstico fue de 1,85 nmol/l, que se asocia con un importante VPN de 97,9% y un aceptable CP+ de 4,5. Aunque a diferencia de otros estudios nuestro PC óptimo de MR-proADM de 1,85 nmol/l fue mayor que en estos otros<sup>79,81</sup>, posiblemente por lo limitado de nuestra muestra<sup>E1</sup>. Bello et al.<sup>81</sup> proponen un PC de 1,06 nmol/l, y Huang et al.<sup>79</sup> de 1,3 nmol/l.

Menéndez et al.<sup>74</sup>, Christ-Crain et al.<sup>80</sup> y Bello et al.<sup>81</sup>, entre otros autores<sup>76</sup>, han demostrado recientemente que al añadir o combinar los BMRII a las EPG se aumenta el poder predictivo que consiguen ambos por separado, obteniendo ABC y rendimientos pronósticos superiores a todos los conocidos para la predicción de mortalidad tanto a los 30 días como a los 180 días. Estos hallazgos se han confirmado en nuestro estudio<sup>E3</sup> donde la asociación de MR-proADM con el PSI, con el CURB-65 e incluso con el SET obtiene las mayores ABC, muy superiores a las encontradas solo con la MR-proADM o con las EPG (en todos los casos con  $p < 0,001$ ). Con el mismo modelo que el empleado por los autores mencionados<sup>74,81</sup>, en nuestro estudio al combinar la MR-proADM y el PSI se aumenta el ABC a 0,94 para la predicción de mortalidad a los 30 y 180 días (con  $p < 0,05$  frente a ABC de 0,86 conseguida por el PSI en solitario). De la misma manera se incrementa la capacidad del CURB-65 o del SET. Esta realidad contrastada ha inducido en los últimos años a algunos autores a crear escalas que incluyen un BMRII y una EPG clásica. En este sentido Albrich et al.<sup>84</sup> proponen una nueva escala conocida como “CURB-65A” que combina la MR-proADM con el CURB-65 para establecer 3 grupos de riesgo basándose en determinados PC seleccionados que predicen mortalidad a los 30 días, la aparición de complicaciones e indican el ingreso hospitalario.



En la actualidad se puede decir que no existe ningún modelo predictivo, ni EPG, ni BMRII capaz de mejorar los resultados de la combinación del PSI o CURB-65 con la MR-proADM, por lo que las GPC más recientes<sup>3</sup> la señalan como una más que posible candidata a utilizarse en un futuro muy próximo.

**Respecto a la mortalidad a los 180 días (medio plazo)**, la MRproADM de forma individual se mostró claramente superior (con un ABC de 0,92) a las EPG y al lactato, éste último muestra un menor poder respecto al pronóstico de mortalidad a corto plazo (30 días). En este caso el PC de MR-proADM más óptimo encontrado fue de 1,56 nmol/l, con un VPN con 98,7% y CP+ de 4,63, lo que sitúa a la MR-proADM como el mejor marcador pronóstico de mortalidad a medio plazo, correspondiéndose con lo publicado por otros autores<sup>76,81</sup>. En nuestro estudio<sup>E3</sup> y para pronosticar una posible mortalidad a medio plazo (180 días) al combinar MR-proADM con el PSI y CURB-65, también se incrementa significativamente el poder pronóstico consiguiendo un ABC de 0,94, superior al obtenido por todas las demás posibilidades.

Finalmente, y aunque son circunstancias que se deberían considerar siempre al valorar los niveles de algunos BMRII (PCR y MR-proADM), no se ha estimado la edad como un factor de confusión<sup>51,82</sup> al encontrar unos coeficientes de correlación sin significación o muy poco significativos (MR-proADM), ni la toma de AB previo al no encontrar diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) en ningún BMRII entre el grupo que sí los había tomado y el que no, ni el tiempo de evolución clínica hasta su llegada al SUH al no encontrarse tampoco diferencias al interpretar esta variable<sup>E3</sup>.

A la hora de **predecir la etiología bacteriana o viral y distinguir entre las bacterias atípicas, Legionella sp, S. pneumoniae y otras bacterias**, se ha cuestionado, en primer lugar, y confirmado en los últimos años (incluso a partir de PC de tan solo 0,15 ng/ml<sup>178</sup>), que solo la PCT posee capacidad discriminativa para distinguir la etiología bacteriana frente a la viral en la NAC, o en su caso es muy superior a la PCR y al resto de BMRII<sup>51,81,85-87</sup>. En nuestro tercer estudio<sup>E3</sup> existen diferencias significativas entre los niveles de PCT al comparar los casos con confirmación microbiológica de *S. pneumoniae* (solo o en NAC mixta con algún virus o con *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae*) y el resto de NAC (con y sin diagnóstico microbiológico), y adoptando un PC de 0,85 ng/ml se obtiene un VPN de 96,6% y un ABC de 0,91. De la misma manera, y con resultados casi



superponibles, en el cuarto estudio<sup>E4</sup> con un PC de 0,85 ng/ml de PCT se obtiene un VPN de 93,5% y un ABC-ROC de 0,649 para orientar al *S. pneumoniae* como patógeno responsable de la NAC.

La PCT además de ser capaz de distinguir entre una etiología bacteriana o viral en la NAC, presenta niveles significativamente más altos cuando el patógeno responsable es *S. pneumoniae*, *H. influenzae* o un bacilo gramnegativo frente a las bacterias “atípicas” evaluadas (*M. pneumoniae* o *C. pneumoniae*), mientras que los niveles de PCT para *Legionella* son más variables y se relacionan con la gravedad clínica y la respuesta inflamatoria sistémica presente<sup>85-88</sup>.

Estos resultados, unidos al PC de PCT obtenido para pronosticar bacteriemia en la NAC en nuestros estudios<sup>E3,E4</sup>, nos obligarían a cubrir una muy probable NAC con bacteriemia por *S. pneumoniae* con un VPN > 97% y CP+ > 6 cuando los niveles de PCT fueran superiores a 0,85 ng/ml, lo que sin duda condicionaría las decisiones en relación a la pauta de antimicrobianos indicada en el SUH<sup>1,3,7</sup>.

En consonancia con distintos estudios que señalan a **la PCT como el BMRII con mayor capacidad predictiva de bacteriemia** en el SUH<sup>51,54,57</sup> y en la NAC<sup>52,61</sup>, nuestros resultados del tercer estudio<sup>E3</sup> la otorgan una capacidad muy superior sobre el lactato, la MR-proADM y la PCR, y éstos no conceden ningún valor a la existencia de cayados (formas jóvenes leucocitarias) ni al recuento de leucocitos totales. Aunque la diferencia de valores de PCR, lactato y MR-proADM es significativa ante la existencia de bacteriemia o no, ésta seguramente está en relación con la coexistencia de SG y SS en la mayoría de los casos, donde los niveles están significativamente más elevados ya de por sí por esta razón.

En el tercer estudio<sup>E3</sup> destaca sin duda el hallazgo de un rendimiento diagnóstico sobresaliente para pronosticar bacteriemia con un ABC de 0,95 ( $p < 0,001$ ). Con un PC de 0,95 ng/ml de PCT se obtiene un VPN de 97,8% y un CP+ de 9, lo que le concede una capacidad muy estimable para descartar la sospecha de bacteriemia en la NAC, con lo que esto supone a la hora de decidir en la atención diagnóstica-terapéutica en el SUH<sup>27</sup>. Dada la transcendencia de la existencia de bacteriemia y con el objeto de disminuir al máximo los posibles falsos negativos, también hay que valorar en su justa medida otros resultados encontrados con otros PC. Cuando se adopta como PC una PCT de 0,58 ng/ml se aumenta la S al 97% y el VPN al 98,8%, con un CP+ de 6,7. En este sentido, en un reciente estudio, Müller et al.<sup>61</sup> proponen extraer hemocultivos y sospechar bacteriemia en la NAC cuando

la PCT sea superior a 0,25 ng/ml. Tudela et al.<sup>57</sup> y otros autores en estudios<sup>52</sup> y revisiones<sup>51,53,54</sup> recientes coinciden en torno a 0,5-1 ng/ml de PCT como el valor más preciso para sospechar bacteriemia en la NAC e indicar la necesidad de hemocultivos, siempre que no se hayan tomado previamente AB, ya que en esta situación habría que reconsiderar cada caso<sup>51,61</sup>. Pero se debe señalar que estos resultados de nuestro tercer estudio han sido obtenidos con una muestra de solo 127 pacientes (con un 23% de NACB)<sup>E3</sup>, por lo que se decidió diseñar y realizar un estudio específico y con una muestra mayor (474 pacientes con NAC)<sup>E4</sup> para intentar confirmar o no los citados PC de PCT y excelentes rendimientos diagnósticos.

Tras analizar los resultados del cuarto estudio<sup>E4</sup> se confirmó que la PCT posee una muy elevada capacidad predictiva de bacteriemia en la NAC, y que en la gran mayoría de los casos (más del 80% de las NACB), cuando se sospecha ésta, se debe asumir hasta obtener los resultados definitivos de los hemocultivos que la bacteria implicada es *S. pneumoniae*, aislada o asociada a otra bacteria atípica o virus (NAC mixta)<sup>176</sup>.

Por ello y como ya se ha comentado para la predicción de mortalidad y gravedad, la PCT, al ser capaz de predecir una NACB con gran seguridad, puede convertirse en una muy eficaz herramienta para orientar las decisiones que debe tomar el clínico en su valoración del paciente con NAC de forma urgente<sup>21,23</sup>. En este sentido cabe destacar la baja incidencia encontrada de reingresos tras ser dados de alta los pacientes con NAC desde el SUH en nuestro estudio (en el grupo con NACB del 2,4% y en grupo con NACSB de 1,3%, p=0,460) lo que creemos está condicionado precisamente por la mayor adecuación de las altas e ingresos al utilizar la PCT como ayuda junto al PSI para decidir el alta o ingreso, como ya se ha demostrado en estudios previos<sup>23</sup> y en nuestros primeros dos estudios<sup>E1,E2</sup>.

En el cuarto estudio<sup>E4</sup> se registra una mortalidad del 26% de los casos a los 30 días en los pacientes con NACB, mayor que la de otras series recientes que analizan estos pacientes con NACB<sup>61,88</sup>, y mucho más elevada que las que analizan en conjunto NACB y NACSB<sup>37</sup>, o que la encontrada en los tres primeros estudios<sup>E1,E2,E3</sup>.

En cuanto al diagnóstico microbiológico conseguido en nuestro estudio (47,5% con predominio de *S. pneumoniae* en el 72,4% de los casos)<sup>E4</sup>, éste es superior al comunicado en otros estudios realizados en los SUH<sup>37,175</sup>, aunque menor que aquellos que emplearon un protocolo de estudio sistemático exhaustivo en todos los enfermos que ingresaron en el hospital (67,98%)<sup>81</sup> o que en un reciente estudio de Capelastegui et al.<sup>177</sup> que incluyó pacientes hospitalizados y a los dados de alta obteniendo el 55,7% de diagnósticos

microbiológicos. Por otro lado la positividad de los hemocultivos en el cuarto estudio fue del 17,9%, similar o superior a la mayoría de estudios comparados<sup>61,88</sup>, aunque algo menor que en el tercer estudio (23%)<sup>E3</sup>.

Cumpliendo con los objetivos marcados en su diseño, el cuarto estudio<sup>E4</sup> confirmó los resultados del tercer estudio en relación a la capacidad de predicción de bacteriemia que posee la PCT. Con un ABC de 0,988 ( $p < 0,001$ ) y un PC de 0,95 ng/ml de PCT se obtiene (para la NACB originada o no por *Streptococcus pneumoniae*) una S del 94%, una E del 91% y un VPN mayor del 98,5%, además de unos CP+ de 10,45 (para NACB en general) y 10,51 (NACB por *Streptococcus pneumoniae*), lo que le confirma una capacidad muy evidente para descartar la sospecha de bacteriemia en la NAC en los SUH, incluso mayor que en otros estudios previos diseñados con el mismo objetivo (VPN 94-97%)<sup>57,61</sup>.

La sospecha fundamentada de NACB por *S. pneumoniae* (como lo sería al obtener una PCT  $> 0,95$  ng/ml con/sin antigenuria positiva) nos obligaría a adecuar la terapia antimicrobiana y administrar un betalactámico más un macrólido (o fluorquinolona) según las recomendaciones de la última guía de consenso para la valoración, diagnóstico y tratamiento de la NAC, a diferencia de otros casos de NAC donde solo se requeriría una monoterapia<sup>3</sup>.

Finalmente respecto a los resultados del cuarto estudio<sup>E4</sup> cabe decir, aunque es un aspecto que siempre se debería considerar, que no se ha estimado la toma de antibióticos previa al no haberse encontrado diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) entre el grupo de pacientes que si los había tomado y el que no. En relación al tiempo de evolución clínica hasta la llegada al SUH del paciente con NAC si se encontraron diferencias ( $p = 0,001$ ) cuando se confirmó NACB respecto a los casos con NACSB, ya que el paciente acudió 0,67 días antes de media cuando los hemocultivos fueron positivos.

Otro aspecto interesante encontrado en el cuarto estudio<sup>E4</sup> es la **relación existente entre los distintos serotipos de neumococo aislados y tipificados en los hemocultivos de los pacientes con NACB y los niveles de PCT**. Esta información novedosa puede ser relevante para las estrategias de vacunación en adultos al conocer y confirmar que en nuestro medio los serotipos más frecuentes productores de NACB (serotipos 19A, 7F, 1, 3 y 6A) son los que se asocian con los niveles más altos de PCT, con una mayor evolución a cuadros de SG y SS, con una mayor afectación multilobar y bilateral en la radiología y con una mayor mortalidad. Estos serotipos aislados con mayor frecuencia coinciden con los

publicados por otros autores en estudios o revisiones recientes<sup>62,167</sup> y se encuentran incluidos tanto en la vacuna conjugada 13-valente autorizada por la Agencia Europea del Medicamento en octubre de 2011 y en nuestro país en julio de 2012 para adultos, como en la vacuna 23-valente<sup>3</sup>.

## **DEBILIDADES Y LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS**

**(E1):** Hay que señalar como limitaciones del mismo su carácter unicéntrico y el no tener un grupo comparador externo, y que la muestra en determinadas comparaciones realizadas pudo resultar escasa, sobre todo cuando se trataba de establecer comparaciones entre distintos subgrupos clasificados según el PSI o la gravedad clínica (sepsis, SG y SS). También hay que considerar que los MU en los 2 grupos no fueron los mismos (existió un cambio estimado del 40% entre residentes y plantilla propia), por lo que podría producirse un sesgo según la experiencia y la adherencia a la GPC de unos clínicos y otros. Tampoco el periodo de recogida de casos fue de un año natural para ambos grupos (Gpre y Gpos), lo que hubiera eliminado una posible variación etiológica según la estacionalidad, aunque, como se muestra en el apartado 4, no hubo diferencias significativas en los diagnósticos microbiológicos encontrados. Y aunque la GPC tenía los mismos criterios para todos, la valoración de todos los indicadores y variables por dos colaboradores externos independientes (pese a que se excluyeron los casos en los que existían discrepancias) puede incluir siempre algún componente subjetivo. Por otro lado, el estudio no recoge el tiempo de evolución de la clínica de la NAC antes de su valoración en el SUH, lo que podía ser un factor que modificase algunos valores y la interpretación de los BMR II. A pesar de estas limitaciones, creemos que este primer estudio<sup>E1</sup> puede servir de referencia y ejemplo de cómo mejorar la atención para el conjunto de los pacientes con NAC que acuden al SUH y, quizás, favorecer que quienes no lo hacen superen las barreras que llevan a los clínicos a no adherirse a las GPC<sup>35,172</sup>.

**(E2):** De la misma manera que en el primer estudio son limitaciones para poder generalizar sus conclusiones el carácter unicéntrico y el no tener un grupo comparador externo, y que en determinadas comparaciones realizadas la muestra pudo resultar escasa. También hay que considerar que los médicos responsables en los cuatro grupos (G1, G2, G3 y G4) no fueron los mismos (de hecho existió un cambio estimado del 80% de los

MU y de los residentes entre los cuatro periodos) por lo que podría producirse un sesgo según la experiencia y adherencia a la GPC de unos y otros como se señaló antes. Aunque se cuantificaron, no se analizaron las causas de los ingresos inadecuados y hay que recordar que muchos otros factores, además del PSI o de los criterios adicionales señalados, pueden tener un peso importante y lógico en la decisión del ingreso, por lo que algunos casos podrían tener una justificación derivada del juicio clínico del MU con experiencia. Otro aspecto a señalar es que el periodo de recogida de casos no fue un año natural para los distintos grupos (lo que eliminaría una posible variación etiológica según la estacionalidad). Aunque, como hemos visto, no hubo diferencias significativas en los diagnósticos encontrados desde el punto de vista proporcional, aunque fuera mayor en números absolutos en el G2 y G4. También hay que asumir que la valoración por los dos colaboradores externos independientes (pese a que se excluyeron los casos donde existían discrepancias) podría incluir siempre algún componente subjetivo. Por otro lado el estudio no recoge el tiempo de evolución de la clínica de la NAC, lo que podía ser un factor que modificase algunos valores e interpretación de los BMRII. Finalmente, cabe señalar que no se diferenció ni se excluyó, como sí se hizo con los pacientes con inmunodepresión conocida u hospitalización reciente, a los posibles casos de neumonía asociada a cuidados sanitarios al no estar este aspecto recogido en el PSI ni en estudios previos con los que comparamos este trabajo.

A pesar de estas limitaciones creemos que este estudio puede servir de referencia y ejemplo de cómo mejorar la atención para el conjunto de los pacientes con NAC que acuden al SUH y que el uso sistemático del PSI y los BMRII puede representar en distintos casos un criterio decisivo para la toma de decisiones.

**(E3):** Las debilidades más importantes son su carácter unicéntrico y el reducido tamaño de la muestra (no se puede excluir algún error tipo beta), que para algunas comparaciones resultó escasa y seguramente haya podido determinar que los PC y los rendimientos obtenidos hayan podido maximizarse o minimizarse, sobre todo si se trataba de establecer comparaciones entre subgrupos según PSI o de gravedad clínica (sepsis, SG y SS). Otras limitaciones menores habrían podido producir algún sesgo o déficit de información al no haber tenido en cuenta la situación funcional, el análisis de las complicaciones o reingresos tras ser dados de alta los pacientes con NAC, y al no incluir la medición inicial de la temperatura como variable predictiva, aunque ésta frecuentemente suele estar arte-

factada por la administración previa no solo de AB sino más aún de antipiréticos. Por otro lado, aunque la investigación microbiológica fue sistemática con hemocultivos y antigenuria y con cultivo de esputo en los ingresados, los casos de origen viral, por bacterias atípicas y mixtas estarían infradiagnosticados al no haberse realizado su estudio en todos los casos, solo por la indicación del médico en su sospecha clínica.

**(E4):** También su carácter unicéntrico y el tamaño de la muestra (aunque mucho mayor que en el caso del tercer estudio) representan las limitaciones más importantes. Otras limitaciones menores habrían podido producir algún sesgo o déficit de información al no haber tenido en cuenta la situación funcional o el análisis de las complicaciones (derrame-empiema). Por otro lado no se han analizado o comparado otras EPG además del PSI, como pudiera ser el CURB-65, con los niveles de PCT, lo que hubiera añadido una información complementaria. Tampoco se incluyó la medición inicial de la temperatura como variable predictiva, aunque ésta frecuentemente suele estar artefactada por la administración previa no solo de antimicrobianos sino más aún de antipiréticos.

Aunque los cuatro estudios tienen sus limitaciones y puntos débiles desde el punto de vista metodológico, se puede afirmar que nuestro trabajo refleja el cambio y la mejora en la atención global al paciente con NAC en nuestro SUH, tanto tras cada intervención como desde el inicio (año 2008) hasta el término (2012) del estudio. También entre ellos se ha reforzado la validez interna de los mismos y reflejan la realidad del papel que pueden jugar los BMRII y el lactato en la NAC en un SUH al aportar datos novedosos y trascendentes para la atención y valoración de estos enfermos tanto a su llegada al propio SUH, relacionando los BMRII con el triaje, como en los pacientes ingresados o en los dados de alta.

## **POSIBILIDADES Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN PARA EL FUTURO**

**En el futuro próximo** se deberán validar y ajustar todos los resultados encontrados con estudios multicéntricos y con un mayor tamaño muestral para predecir mortalidad, bacteriemia y la orientación etiológica en la NAC, lo que condicionará y cambiará la atención en los SUH al mejorar la indicación y adecuación del tratamiento AB y la decisión de alta o ingreso (y en el caso de los de mayor gravedad en la UCI).

La utilidad y capacidad predictiva del SET, solo o combinado con los BMRII como PCT, MR-proADM y el lactato, es un hallazgo no publicado anteriormente que ofrece una línea de investigación muy interesante para los SUH.

Otro hallazgo, no explorado anteriormente, es la relación existente entre los niveles de PCT con los distintos serotipos de *S. pneumoniae* y la gravedad clínica, la intensidad de respuesta inflamatoria sistémica y la mortalidad.

## **7.- CONCLUSIONES**





## 7.- CONCLUSIONES

En función de los objetivos principales planteados en los cuatro artículos originales, de los resultados obtenidos y de la discusión realizada de la línea de investigación conjunta se obtienen las siguientes conclusiones:

**1.-** La puesta en marcha de una guía de práctica clínica (SEMES-SEPAR de 2008 o INFURG-SEMES 2011) para la atención de todos los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias hospitalarios, que incluye el uso sistemático del *Pneumonia Severity Index* modificado como escala pronóstica de gravedad y los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección, mejora de forma significativa la atención global a este proceso así como todas las medidas o actuaciones individuales realizadas por los médicos de urgencias y los indicadores de resultados evaluados.

**2.-** Cada intervención formativa realizada (a través de la puesta en marcha y seguimiento de la guía de práctica clínica) resulta beneficiosa para el paciente (acorta el tiempo de resolución del proceso, disminuye la morbilidad y la mortalidad intrahospitalaria y la global a los 30 días) y para el sistema (reduce las estancias hospitalarias y los costes globales).

**3.-** Para mantener las mejoras obtenidas tras la puesta en marcha de una guía de práctica clínica se necesitan intervenciones posteriores de recuerdo y un programa de revisión y actualización de las mismas, ya que, de lo contrario, el seguimiento de las recomendaciones se debilita y la calidad de la atención se degrada progresivamente hasta ser similar a la prestada antes de la primera intervención.

**4.-** La adecuación de las decisiones de destino del paciente (alta o ingreso) y de la administración precoz y adecuada de la pauta antimicrobiana en el servicio de urgencias hospitalario son los factores clave para reducir la mortalidad en la neumonía adquirida en la comunidad.

**5.-** El uso protocolizado de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (procalcitonina y pro-adrenomedulina) y del lactato en la valoración pronóstica de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias hospitalarios tiene una utilidad evidente como herramienta de ayuda para pronosticar mortalidad a corto y a medio plazo (donde destacan el lactato y la pro-adrenomedulina).

**6.-** La asociación o combinación de la pro-adrenomedulina con el *Pneumonia Severity Index*, CURB-65 y con el sistema español de triaje presenta el mayor poder pronóstico de mortalidad en la neumonía adquirida en la comunidad, superior al conseguido por cualquier biomarcador de respuesta inflamatoria e infección o escala pronóstica de gravedad por separado.

**7.-** En función de los niveles de procalcitonina se puede sospechar el patógeno causante de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias hospitalario y predecir con fiabilidad una etiología bacteriana o viral.

**8.-** La procalcitonina consigue un gran rendimiento diagnóstico para sospechar una etiología bacteriana de la neumonía adquirida en la comunidad por *Streptococcus pneumoniae* (con un punto de corte  $\geq 0,85$  ng/ml obtiene un valor predictivo negativo de 96,6% y un área bajo la curva de 0,91).

**9.-** La procalcitonina es el mejor biomarcador de respuesta inflamatoria e infección para sospechar y descartar la existencia de bacteriemia en un paciente con neumonía adquirida en la comunidad, capaz de conseguir un área bajo la curva de 0,98 y un valor predictivo negativo > 98% con un punto de corte  $\geq 0,95$  ng/ml.

**10.-** Los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* aislados con más frecuencia (1, 3, 19A y 7F) son los que se asocian con los niveles más altos de procalcitonina, con una evolución más frecuente a cuadros de sepsis grave y shock séptico, con una mayor afectación multilobar y bilateral en la radiología y con una mayor mortalidad.

## **8.- BIBLIOGRAFÍA**



## 8.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Julián-Jiménez A, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya MS, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. Monografías Emergencias. 2009;3:1-21.
- 2.- Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2010;46:543-58.
- 3.- Torres A, Barberán J, Falgera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea, et al. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc). 2013;140:223.e1-223.e19.
- 4.- Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. Ann Intern Med. 2003;138:109-18.
- 5.- O'Brien Sr WT, Rohweder DA, Lattin Jr GE, Thornton JA, Dutton JP, Ebert-Long DL, et al. Clinical indicators of radiographic findings in patients with suspected community-acquired pneumonia: who needs a chest x-ray? J Am Coll Radiol. 2006;3:703-6.
- 6.- Restrepo MI, Anzueto A. Severe community-acquired pneumonia. Infect Dis Clin North Am. 2009;23:503-20.
- 7.- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell D, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007;4 Suppl 2:S27-72.
- 8.- Picazo JJ, Mascias Cadavid C, Herreras A, Moya Mir MS, Pérez-Cecilia E y grupo de estudio DIRA. La infección respiratoria en los servicios de urgencias hospitalarios. Estudio DIRA. Emergencias. 2002;14:155-9.
- 9.- Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. Emergencias. 2013;(en prensa).
- 10.- Almira J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Colia P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community acquired pneumonia in adults: a population based study. Eur Respir J. 2000;15:757-63.
- 11.- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference". Intensive Care Med. 2003; 29:530-8.
- 12.- Julián-Jiménez A, Palomo de los Reyes MJ, Laín Terés N, Esteban Martín J. Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave, pero sin olvidar los viejos retos: detección y manejo precoz de los pacientes. Med Intensiva. 2011;35:588-90.
- 13.- Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25:111-30.
- 14.- Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. JAMA. 2008;299:2294-303.
- 15.- Dambrava PG, Torres A, Vallès X, Mensa J, Marcos MA, Peñarroja G, et al. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community- acquired pneumonia outcome. Eur Respir J. 2008;32:892-901.

- 16.-** Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzky J, Bischoff H, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388.406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009;64:1062-9.
- 17.-** Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1617-24.
- 18.-** Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, Bellington G, Ayres G. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2006;10 Suppl 2:S1.
- 19.-** Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:757-62.
- 20.-** Labarere J, Stone RA, Obrosky DS, Yealy DM, Meehan TP, Fine JM, et al. Comparison of outcomes for low-risk outpatients and inpatients with pneumonia. A propensity-adjusted analysis. *Chest*. 2007;131:480-8.
- 21.-** Julián-Jiménez A. ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? *Emergencias*. 2011;23:161-3.
- 22.-** Rodríguez de Castro F. Influencia de la especialidad en el manejo de la neumonía hospitalizada. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:297-9.
- 23.-** Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Candel González FJ. ¿Cuándo, dónde y cómo ingresar al paciente con neumonía adquirida en la comunidad? *Rev Clin Esp*. 2013;213:99-107.
- 24.-** Blasi F, Iori I, Bulfoni A, Corrao S, Costantino S, Legnani D. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments? *Eur Respir J*. 2008;32:902-10.
- 25.-** Julián A. Variabilidad en el tratamiento de la infecciones respiratorias en urgencias. *JANO* 2008; 1698:15-6.
- 26.-** Linares-Rodríguez JF, Martínez-Menéndez JL. Resistencia a los antimicrobianos y virulencia bacteriana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:86-93.
- 27.-** González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31:173-80.
- 28.-** Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165-228.
- 29.-** Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589-96.
- 30.-** González-Moraleja J, Sesma P, González C, López ME, García FJ, Álvarez-Sala JL. ¿Cuál es el coste de las neumonías que ingresamos inadecuadamente? *Arch Bronconeumol*. 1999;35:312-6.
- 31.-** Ewig S, Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency: time for an aggressive intervention to lower mortality. *Eur Respir J*. 2011;38:253-60.
- 32.-** García E, Soto S, Hernández-Torres A, Herrero JA, Gómez J. Estudio de una cohorte de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo ingresados en un hospital universitario. *Emergencias*. 2010;22:275-81.
- 33.-** Renaud B, Coma E, Labarere J, Hayon J, Roy PM, Boureaux H, et al. Routine use of the pneumonia severity index for guiding the site-of-treatment decision of patients with

pneumonia in the emergency department: a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007;44:41-9.

**34.-** Hinojosa Mena-Bernal J, Hinojosa Mena-Bernal C, González Sarmiento E, Almaraz Gómez A, Martín Santos S, Zapatero Gaviria A. Adecuación de los ingresos y de la asistencia facilitada a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Clin Esp*. 2011;211:179-86.

**35.-** Llorens P, Murcia-Zaragoza J, Sánchez-Paya J, Laghzaoui F, Reus S, Carratalá-Perales JM, et al. Evaluación de un modelo de atención coordinada entre alternativas a la hospitalización convencional en la neumonía adquirida en la comunidad. *Emergencias*. 2011;23:167-74.

**36.-** Sempere-Montes G, Morales-Suarez-Varela M, Garijo-Gómez E, Illa-Gómez MD, Palau-Muñoz P. Impacto de una unidad de corta estancia en un hospital de tercer nivel. *Rev Clin Esp*. 2010;210:279-83.

**37.-** Juan A, Jacob J, Llopis F, Gómez-Vaquero C, Ferré C, Pérez-Mas JR, et al. Análisis de la seguridad y la eficacia de la unidad de corta estancia en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Emergencias*. 2011;23:175-82.

**38.-** Regalado J, Aizpuru F, Oceja E, de Juan M, Apraiz L, Altuna E, et al. Tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en hospitalización a domicilio: resultado clínico en casos con diferente nivel de gravedad. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:47-51.

**39.-** Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-50.

**40.-** Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377-82.

**41.-** British Thoracic Society Research Committee. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors, and outcome. *Q J Med*. 1987;62:195-220.

**42.-** Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community-acquired pneumonia: a validation study. *Thorax*. 2000;55:219-23.

**43.-** Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurrola M. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27:151-7.

**44.-** Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65:878-83.

**45.-** España P.P, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1249-56.

**46.-** España PP, Capelastegui A, Quintana J, Díez R, Gorordo I, Bilbao A, et al. Prospective comparison of severity scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2009;135:1572-9.

**47.-** Renaud B, Santin A, Coma E, Camus N, Van Pelt D, Hayon J, et al. Association between timing of intensive care unit admission and outcomes for emergency department patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2009;37:2867-74.

**48.-** Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: A tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47:375-84.



- 49.-** Sabatier C, Peredo R, Villagrà A, Bacelat N, Mariscal D, Ferrer R, et al. Neumonía comunitaria grave. Estudio descriptivo de 7 años y utilidad de los criterios de la *Infectious Diseases Society of America* y la *American Thoracic Society* 2007 en la identificación de los pacientes que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2010;34:237-45.
- 50.-** Rello J, Rodríguez A, Lisboa T, Gallego M, Lujan M, Wunderink R. PIRO score for community-acquired pneumonia: a new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2009;37:456-62.
- 51.-** Julián-Jiménez A, Candel González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005>.
- 52.-** Falguera M, Trujillano J, Caro S, Menéndez R, Carratalá J, Ruiz-González A, et al. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2009;49:409-1.
- 53.-** Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? *Emergencias*. 2012;24:343-5.
- 54.-** Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:33-7.
- 55.-** Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6:203-14.
- 56.-** Lacoma A, Rodríguez N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Andreo F, Ramírez A, et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:825-33. 161.
- 57.-** Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias*. 2012;24:348-56.
- 58.-** Shapiro NI, Fisher C, Donnino M, Cataldo L, Tang A, Trzeciak S, et al. The feasibility and accuracy of point-of-care lactate measurement in emergency department patients with suspected infection. *J Emerg Med*. 2010;39: 89-94.
- 59.-** Tudela P, Lacoma A, Prat C, Mòdol JM, Giménez M, Barallat J, et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:685-90.
- 60.-** Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:111-30.
- 61.-** Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 2010; 138:121-9.
- 62.-** Cardinal-Fernández P, García Gabarrot G, Echeverría P, Zum G, Hurtado J, Rieppi G. Aspectos clínicos y microbiológicos de la neumonía aguda comunitaria a *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Clin Esp*. 2013;213:88-96.
- 63.-** Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med*. 2008;35:255-64.
- 64.-** Julián-Jiménez A, Laserna-Mendieta EJ, Timón-Zapata J, Cabezas-Martínez A. Importancia de la sospecha clínica y confirmación de bacteriemia en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:424-9.

- 65.-** Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference". Intensive Care Med. 2003; 29:530-8.
- 66.-** León C, García-Castrillo L, Moya M, Artigas A, Borges M, Candel FJ, et al. Documento de consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. Med Intensiva. 2007;31:375-87.
- 67.-** American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992;20:864-74.
- 68.-** Candel FJ, Martínez-Sagasti F, Matesanz M, González de Castillo J, Ortuño F, Martín FJ, et al. Detección y manejo inicial del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en las Urgencias de Medicina. Análisis de 24 horas en un hospital general. An Med Interna. 2008;25:205-8.
- 69.-** Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly. Clin Infect Dis. 2005;41:5504-12
- 70.-** Julián A, Palomo MJ, Ortiz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. Emergencias. 2009;21:23-7.
- 71.-** Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Systolic blood pressure is superior to other haemodynamic predictors of outcome in community acquired pneumonia. Thorax. 2008;63:698-702.
- 72.-** Lacoma A, Prat C, Ausina V. Relevancia de los marcadores de inflamación en el diagnóstico, pronóstico y nuevas formas de tratamiento de las enfermedades infecciosas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28:263-5.
- 73.-** Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Widmer I, et al. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. Critical Care. 2010;14:R106.
- 74.-** Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. Thorax. 2009;64:587-91.
- 75.-** Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Crit Care. 2010;14:203.
- 76.-** Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T, and the German Competence Network for the Study of Community Acquired Pneumonia (CAPNETZ) Study Group. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:1426-34.
- 77.-** Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. Expert Rev Respir Med. 2012;6:203-14.
- 78.-** Guertler C, Wirz B, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B, Schuetz P. Inflammatory responses predict long-term mortality risk in community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2011;37:1439-46.
- 79.-** Huang DT, Kellum JA, Struck J, Rosengart MR. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. Chest. 2009;136:823-31.
- 80.-** Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. Crit Care. 2006;10:R96.
- 81.-** Bello S, Laserra AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA, Vera E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. Eur Respir J. 2012;39:1144-55.

- 82.-** Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem.* 2005;51:1823–9.
- 83.-** Herrero P, Fernández D, Gil JJ, Prieto B, Vázquez J, Miguel D, et al. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias.* 2012;24:357–65.
- 84.-** Albrich WC, Dusemund F, Rüegger K, Christ-Crain M, Zimmerli W, Bregenzer T, et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: Derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis.* 2011;11:1–12.
- 85.-** Julián-Jiménez A, PalomoMJ, Sentenac JG, Aguilar J. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:666–7.
- 86.-** Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SS, Leung W, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;59:131–6.
- 87.-** Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallares A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect.* 2006;52:169–77.
- 88.-** Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Benoit G. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2006;32:469–72.
- 89.-** Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2008;52:48–58.
- 90.-** Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, Von Baum H, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J.* 2008;31:349–55.
- 91.-** Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine.* 2011;9:107.
- 92.-** Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care.* 2010;14:R15.
- 93.-** Biomarkers Definitions Working Group (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89–95.
- 94.-** Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation.* 2007;115:949–52.
- 95.-** Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections-hope for hype? *Swiss Med Wkly.* 2009;139:318–26.
- 96.-** Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Álvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463–74.
- 97.-** Krüger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Marre R, Suttorp N, et al. Assessment of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia-Influence of antimicrobial pre-treatment. Results from the German competence network CAPNETZ. *Clinica Chimica Acta.* 2010;411:1929–34.
- 98.-** Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:206–17.

- 99.-** Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206–17. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2005;40:1386-8.
- 100.-** Martínez-Sagasti F, Candel FJ. Utilidad de biomarcadores en la infección en urgencias. En: González del Castillo J, Candel González FJ, Julián Jiménez A, editores. *Manejo de Infecciones en Urgencias*. 2ª ed. Madrid: Grupo SANED; 2012. p. 21–6.
- 101.-** Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. *Med Intensiva*. 2012;36:177–84.
- 102.-** Charles PE, Tinel C, Narbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis; relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and outcome. *Crit Care*. 2009;13:R38.
- 103.-** Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Faure G, Bollaert PE, et al. Timecourse of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med*. 2005;33:792–6.
- 104.-** Green JP, Berger T, Garg N, Shapiro NI. Serum lactate is a better predictor of short-term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. *Ann Emerg Med*. 2011;57:291–5.
- 105.-** Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resus Emerg Med*. 2011;19:74.
- 106.-** Reinhart K, Meisner M, Brunkhorts FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin*. 2006;22:503–19.
- 107.-** Meisner M. Procalcitonin. Experience with a new diagnostic tool for bacterial infection and systemic inflammation. *J Lab Med*. 1999;23:263–72.
- 108.-** Knapp S, Gibot S, de Vos A, Versteeg HH, Colonna M, Van der Poll T. Cutting edge: expression patterns of surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in human endotoxemia. *J Immunol*. 2004;173:7131–4.
- 109.-** Barassi A, Pallotti F, Melzi GV. Biological variation of procalcitonin in healthy individuals. *Clin Chem*. 2004;50:1878.
- 110.-** Pineda D, Rodelgo L, Cabezas A, Ramos R, Lamuño D, Julián-Jiménez A, et al. Significación clínica de la concentración de procalcitonina durante la monitorización de la sepsis. Estimación de la variabilidad biológica y del valor de referencia del cambio. *Rev Lab Clin*. 2012;5 Supl C:380.
- 111.-** Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005;135:451–60.
- 112.-** Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med*. 2000;26:S212–6.
- 113.-** Li CH, Yang RB, Pang JHS, Chang SS, Lin CC, Chen CH, et al. Procalcitonin as a biomarker for bacterial infections in patients with liver cirrhosis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2011;18:122–6.
- 114.-** Aznar-Oroval E, Sánchez-Yepes M, Lorente-Alegre P, San Juan-Gadea MC, Ortiz-Muñoz B, Pérez-Ballesteros P, et al. Valor diagnóstico de la procalcitonina, la interleucina 8, la interleucina 6 y la proteína C reactiva en la detección de bacteriemia y fungemia en pacientes con cáncer. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:273–7.



- 115.-** Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trümper L, Binder C. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis*. 2006;43:468–73.
- 116.-** Caterino JM, Scheatzle MD, Forbes ML, D'Antonio JA. Bacteremic elder emergency department patients: Procalcitonin and white count. *Acad Emerg Med*. 2004;11:393–6.
- 117.-** Lai CC, Chen SY, Wang CY, Wang JY, Su CP, Liao CH, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:518–22.
- 118.-** Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, Nakazawa T, Hatachi S, Kageyama G, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol*. 2008;35:114–9.
- 119.-** Chalupa P, Beran O, Herwald H, Kaspríkova N, Holub M. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections. *Infection*. 2011;39:411–7.
- 120.-** Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DP, van Gorp EC. The diagnostic role of procalcitonin and others biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect*. 2010;60:409–16.
- 121.-** Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73:221–7.
- 122.-** Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem*. 2003;49:60–8.
- 123.-** Prat C, Sancho JM, Domínguez J, Xicoy B, Giménez M, Ferra C, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:1752–61.
- 124.-** Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:396–402.
- 125.-** Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García MA, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Conteras JA, et al. Valor pronóstico de los niveles plasmáticos de sTREM-1 en pacientes con sepsis: un estudio de cohortes. *Med Intensiva*. 2010;34:231–6.
- 126.-** Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García MA, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Conteras JA, et al. Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem*. 2010;43:720–4.
- 127.-** Shapiro NI, Fisher C, Donnino M, Cataldo L, Tang A, Trzeciak S, et al. The feasibility and accuracy of point-of-care lactate measurement in emergency department patients with suspected infection. *J Emerg Med*. 2010;39: 89–94.
- 128.-** Gallagher EJ, Rodríguez K, Touger M. Agreement between peripheral venous and arterial lactate levels. *Ann Emerg Med*. 1997;29:479–83.
- 129.-** Younger JG, Falk JL, Rothrock SG. Relationship between arterial and peripheral venous lactate levels. *Acad Emerg Med*. 1996;3:730–4.
- 130.-** Cardinal PA, Olano E, Acosta C, Bertullo H, Albornoz H, Bagnulo H. Valor pronóstico del aclaramiento del lactato en las primeras 6 horas de evolución en medicina intensiva. *Med Intensiva*. 2009;33:166–70.
- 131.-** Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:1637–42.

- 132.-** Vail GM, Xie YJ, Haney DJ, Barnes CJ. Biomarkers of thrombosis, fibrinolysis, and inflammation in patients with severe sepsis due to community-acquired pneumonia with and without *Streptococcus pneumoniae*. *Infection*. 2009;37:358–64.
- 133.-** Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:498–505.
- 134.-** Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnosis guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J*. 2007;30:556–73.
- 135.-** Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363:600–7.
- 136.-** Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber P, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:84–93.
- 137.-** Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52:S346–50.
- 138.-** Olaechea PM, Álvarez-Lerma F, Sánchez M, Torres A, Palomar M, Fernández P, et al. Evaluación del estado de gravedad de pacientes con infecciones graves. Criterios de ingreso en unidades de cuidados intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:342–52.
- 139.-** Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368–77.
- 140.-** Sousa AG, Fernandes Junior CJ, Santos GPD, Laselva CR, Polessi J, Lisboa LF, et al. The impact of each action in the Surviving Sepsis Campaign measures on hospital mortality of patients with severe sepsis/septic shock. *Einstein*. 2008;6:323–7.
- 141.-** Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:861–6.
- 142.-** Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA*. 1997;278:2080–4.
- 143.-** Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2004;164:637–44.
- 144.-** Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR-SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2005;41:272-89.
- 145.-** Berjohm CM, Fishman NO, Joffe MM, Edelstein P, Metlay JP. Treatment and outcomes for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Medicine*. 2008;87:160–6.
- 146.-** Querol-Ribelles JM, Tenías JM, Forés R, Vila G, Lillo A, Beneyto M, et al. Demora del tratamiento antibiótico y evolución de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requieren hospitalización. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:366–70.
- 147.-** Ziss DR, Stowers A, Feild C. Community-acquired pneumonia: compliance with Centers for Medicare and Medicaid Services, national guidelines, and factors associated with outcome. *South Med J*. 2003;96:949–59.

- 148.-** Marrie TJ, Wu L. Factors influencing in hospital mortality in community-acquired pneumonia: a prospective study of patients not initially admitted to the ICU. *Chest*. 2005;127:1260–70.
- 149.-** Bruns AH, Oosterheert JJ, Hustinx WN, Gaillard CA, Hak E, Hoepelman AI. Time for first antibiotic dose is not predictive for the early clinical failure of moderate-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:913–9.
- 150.-** Pines JM, Isserman JA, Hinfey PB. The measurement of time to first antibiotic dose for pneumonia in the emergency department: a white paper and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. *J Emerg Med*. 2009;37:335–40.
- 151.-** Yu KT, Wyer PC. Evidence-based emergency medicine/critically appraised topic. Evidence behind the 4-hour rule for initiation of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2008;51:651–62.
- 152.-** Welker JA, Huston M, McCue JD. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia. *Arch Intern Med*. 2008;168:351–6.
- 153.-** Kanwar M, Brar N, Khatib R, Fakhri MG. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule. *Chest*. 2007;131:1865–9.
- 154.-** Houck PM, Bratzler DW. Administration of first hospital antibiotics for community-acquired pneumonia: does timeliness affect outcomes? *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18:151–6.
- 155.-** Julián-Jiménez A. La implantación de una guía de práctica clínica mejora los problemas relacionados con los medicamentos. *Gac Sanit*. 2012;26:387-90.
- 156.-** Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, Wunderink RG, Coalson JJ, Anzueto A. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J*. 2009;33:153–9.
- 157.-** Frei CR, Attridge RT, Mortensen EM, Restrepo MI, Yu Y, Oramasionwu CU, et al. Guideline-concordant antibiotic use and survival among patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Clin Ther*. 2010;32:293–9.
- 158.-** Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000;118:146–55.
- 159.-** Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999;115:462–74.
- 160.-** Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, Silver MP, Snow GL, Hale D. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. *Chest*. 2006;130:794–9.
- 161.-** Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Ortega M, Idoiaga I, et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design. *Clin Infect Dis*. 2004;39:955–63.
- 162.-** Blasi F, Iori I, Bulfoni A, Corrao S, Costantino S, Legnani D. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments? *Eur Respir J*. 2008;32:902–10.
- 163.-** Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Laín N. ¿Es posible mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias? *Arch Bronconeumol*. 2010;46:445–50.

- 164.-** Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64 Suppl 3:iii1–55.
- 165.-** Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Leven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections–summary. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17 Suppl 6:1–24.
- 166.-** Julián-Jiménez A, Menéndez Villanueva R, Aspa Marco FJ, Candel González FJ, Dorca Sagatal J, González del Castillo J. Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Madrid: Edicomplet; 2008. (Consultado 1 Febrero 2013). Disponible en: [http://www.infurg-semes.org/es/documentos-de-consenso/2008/06/consenso\\_semes-separ\\_manejo\\_de\\_la\\_neumonia\\_adquirida\\_en\\_la\\_comunidad\\_en\\_urgencias.htm](http://www.infurg-semes.org/es/documentos-de-consenso/2008/06/consenso_semes-separ_manejo_de_la_neumonia_adquirida_en_la_comunidad_en_urgencias.htm)
- 167.-** Aspa J. Neumonía adquirida en la comunidad, el futuro en el presente: complicaciones cardiovasculares y vacunas conjugadas. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:347–8.
- 168.-** Delgado M, Álvarez MM, Carrascosa I, Rodríguez-Velasco M, Barrios JL, Canut A. Uso rutinario del Pneumonia Severity Index en el servicio de urgencias: efecto sobre indicadores de proceso y resultado en neumonía adquirida en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:289-97.
- 169.-** Julián-Jiménez A, Timón-Zapata J, Laserna-Mendieta EJ, Pineda-Tenor D. El uso rutinario del Pneumonia Severity Index junto a otros criterios mejora el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:195-6.
- 170.-** Aujesky D, McCausland JB, Whittle J, Scott D, Yealy DM, Fine MJ. Reasons why emergency department providers do not rely on the Pneumonia Severity Index to determine the initial site of treatment for patients with pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2009;49:e100–8.
- 171.-** Labarere J, Stone RA, Obrosky DS, Yealy DM, Meehan TP, Auble TE, et al. Factors associated with the hospitalization of low-risk patients with community-acquired pneumonia in a cluster-randomized trial. *J Gen Intern Med*. 2006;21:745–52.
- 172.-** Lugtenberg M, Zegers-van Schaick JM, Westert GP, Burgers JS. Why don't physicians adhere to guideline recommendations in practice? An analysis of barriers among Dutch general practitioners. *Implement Sci*. 2009;4:54.
- 173.-** Julián-Jiménez A, González J, Candel FJ. Grupo NAC-INFURG-SEMES. Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Madrid: INFURG-SEMES;2011. (Consultado 1 Febrero 2013). Disponible en: [http://www.infurg-semes.org/es/guias-y-manuales/2012/10/manejo\\_de\\_la\\_neumonia\\_adquirida\\_en\\_la\\_comunidad\\_en\\_los\\_servicios\\_de\\_urgencias\\_formato\\_lectura.htm](http://www.infurg-semes.org/es/guias-y-manuales/2012/10/manejo_de_la_neumonia_adquirida_en_la_comunidad_en_los_servicios_de_urgencias_formato_lectura.htm)
- 174.-** Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Sañudo C, Bilbao A. Evaluación de la práctica clínica en los pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad durante un periodo de 4 años. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:283–9.
- 175.-** Ferré C, Llopis F, Jacob J, Juan A, Palom X, Bardés I, et al. Evaluación de la utilidad de la tinción de Gram del esputo para el manejo de la neumonía en urgencias. *Emergencias*. 2011;23:108–11.
- 176.-** Julián-Jiménez A, Palomo ML, Parejo R, Laín N. Neumonía mixta bacteriana: ¿realidad no reconocida? *Rev Clin Esp*. 2011;211:375-83.
- 177.-** Capelastegui A, España PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: Link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infectious*



Diseases. 2012;12:134.

**178.-** España PP, Capelastegui A, Bilbao A, Diez R, Izquierdo F, López de Goicoetxea MJ, et al. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumoniae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:3397-405.

**179.-** Julián-Jiménez A, Flores Chacartegui M, Piqueras-Martínez AN. Patrón etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad: importancia del factor geográfico. *Arch Bronconeumol*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2013.08.001>

**(E1):** Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Parejo R, Laín-Terés N, Cuenca-Boy R, Lozano-Ancín A. Mejora del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:230-40.

**(E2):** Julián-Jiménez A, Parejo R, Cuenca-Boy R, Palomo MJ, Laín-Terés N, Lozano-Ancín A. Intervenciones para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad desde el servicio de urgencias. *Emergencias*. 2013;25:379-92

**(E3):** Julián-Jiménez A, Timón J, Laserna EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo MJ, Cabezas-Martínez A, et al. Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.015>.

**(E4):** Julián-Jiménez A, Timón-Zapata J, Laserna-Mendieta EJ, Parejo R, Flores-Chacartegui M, Gallardo P. Capacidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.046>.

## **9.- ANEXOS**



## ANEXO I-A: GPC “MANEJO DE LA NAC EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS SEMES-SEPAR 2008”

# Manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad



en los servicios de urgencias

## GRUPOS PSI SEGÚN PUNTUACIÓN

Puntuación	Grupo	Mortalidad	Destino probable
< 51 puntos	I	0,1%	Domicilio
≤ 70	II	0,6%	Domicilio (algunos observación 24 horas y reevaluación)
71-90	III	2,8%	Observación o unidad corta estancia 24-72 h y reevaluación
91-130	IV	8,2%	Ingreso hospitalario (planta o UCI)
> 130	V	29,2%	Ingreso hospitalario (planta o UCI)

### Escala CURB-65: Se aplica un punto por cada elemento presente

C	Confusión, Desorientación en tiempo, espacio y persona
U	Urea plasmática > 44 mg/dl (BUN > 19,6 mg/dl)
R	Frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm
B	TA sistólica < 90 mmHg o TA diastólica ≤ 60 mmHg
65	Edad ≥ 65 años

### Criterios ATS/IDSA 2007 Ingreso en UCI en la NAC grave

**Se debe cumplir un criterio mayor o tres menores**

Criterios mayores	Criterios menores
Necesidad de ventilación mecánica	TAS < 90 mmHg (que requiere fluidoterapia)
	Afectación multilobar (≥ 2 lóbulos)
	Frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm
	Confusión/disorientación
	Urea ≥ 45 mg/dl
Shock séptico	PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> ≤ 250
	Leucopenia < 4.000/mm <sup>3</sup>
	Trombocitopenia < 100.000/mm <sup>3</sup>
	Hipotermia (T° < 36°C)

En caso de un paciente con NAC y que cumple criterios de sepsis, al menos debe permanecer en observación para ver la evolución inmediata

## CRITERIOS DE ESTABILIDAD CLÍNICA PARA TERAPIA SECUENCIAL (HADM Y COLS)

- Frecuencia cardíaca < 100 rpm
- Frecuencia respiratoria < 24 rpm
- Temperatura axilar < 37,2°C
- Tensión arterial sistólica > 90 mmHg
- Saturación O <sub>2</sub> > 90%
- Buen nivel de conciencia
- Tolerancia a la vía oral

## OTRAS MEDIDAS TERAPEÚTICAS NECESARIAS

- El cuidado de los problemas asociados (descompensación diabética, insuficiencia cardíaca, etc.)
- Oxigenoterapia adecuada
- Balance de líquidos cuidadoso
- Corrección de las alteraciones electroclínicas
- Prevención de procesos tromboembólicos mediante la utilización de heparina de bajo peso molecular
- En pacientes con EPPOC y NAC grave considerar inicialmente la ventilación mecánica no invasiva antes de plantearse la intubación y ventilación mecánica

## SITUACIONES ESPECIALES

Sospecha de infección por anaerobios o neumonía aspirativa o abceso de pulmón único:

Situaciones: boca séptica, aspiración, enfermedad neurológica, éfilmo, disminución del nivel de conciencia, radiológicamente neumonía necrotizante o abceso de pulmón.

Siempre ingreso hospitalario y se recomienda tratamiento al menos 14 días con:

- Amoxicilina-clavulánico iv (2 g/8 h) o
- Ertapenem iv (1 g/24 h) o
- Clindamicina iv (600 mg/8-8 h) + ceftriaxona iv 2 g/24 h

Sospecha de infección por *Pseudomonas spp.*:

Situaciones:

- EPPOC con YEMS < 40% y más de 4 ciclos de antibióticos en un año, tratamiento con antibióticos de amplio espectro por más de 7 días en el último mes
- Pacientes con SIDA con < 50 CD4, trasplantados, neutropenia, fibrosis quística, bronquiectasias

Siempre ingreso hospitalario y se recomienda inicialmente tratamiento con:

- Cefepime iv (2 g/12 h) o imipenem iv (1 g/8 h) o meropenem iv (1 g/8 h) o piperacilina-tazobactam iv (4-0,5 g/6-8 h) +
- Ciprofloxacino iv (400 mg/8-12 h) o levofloxacino iv (500 mg/12 h) o un aminoglucósido los primeros 3-5 días

## Manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad



en los servicios de urgencias

## GRUPOS PSI SEGÚN PUNTUACIÓN

Puntuación	Grupo	Mortalidad	Destino probable
< 51 puntos	I	0,1%	Domicilio
≤ 70	II	0,6%	Domicilio (algunos observación 24 horas y reevaluación)
71-90	III	2,8%	Observación o unidad corta estancia 24-72 h y reevaluación
91-130	IV	8,2%	Ingreso hospitalario (planta o UCI)
> 130	V	29,2%	Ingreso hospitalario (planta o UCI)

### Escala CURB-65: Se aplica un punto por cada elemento presente

C	Confusión, Desorientación en tiempo, espacio y persona
U	Urea plasmática > 44 mg/dl (BUN > 19,6 mg/dl)
R	Frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm
B	TA sistólica < 90 mmHg o TA diastólica ≤ 60 mmHg
65	Edad ≥ 65 años

### Criterios ATS/IDSA 2007 Ingreso en UCI en la NAC grave

**Se debe cumplir un criterio mayor o tres menores**

Criterios mayores	Criterios menores
Necesidad de ventilación mecánica	TAS < 90 mmHg (que requiere fluidoterapia)
	Afectación multilobar (≥ 2 lóbulos)
	Frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm
	Confusión/disorientación
	Urea ≥ 45 mg/dl
Shock séptico	PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> ≤ 250
	Leucopenia < 4.000/mm <sup>3</sup>
	Trombocitopenia < 100.000/mm <sup>3</sup>
	Hipotermia (T° < 36°C)

En caso de un paciente con NAC y que cumple criterios de sepsis, al menos debe permanecer en observación para ver la evolución inmediata

## CRITERIOS DE ESTABILIDAD CLÍNICA PARA TERAPIA SECUENCIAL (HADM Y COLS)

- Frecuencia cardíaca < 100 rpm
- Frecuencia respiratoria < 24 rpm
- Temperatura axilar < 37,2°C
- Tensión arterial sistólica > 90 mmHg
- Saturación O <sub>2</sub> > 90%
- Buen nivel de conciencia
- Tolerancia a la vía oral

## OTRAS MEDIDAS TERAPEÚTICAS NECESARIAS

- El cuidado de los problemas asociados (descompensación diabética, insuficiencia cardíaca, etc.)
- Oxigenoterapia adecuada
- Balance de líquidos cuidadoso
- Corrección de las alteraciones electroclínicas
- Prevención de procesos tromboembólicos mediante la utilización de heparina de bajo peso molecular
- En pacientes con EPPOC y NAC grave considerar inicialmente la ventilación mecánica no invasiva antes de plantearse la intubación y ventilación mecánica

## SITUACIONES ESPECIALES

Sospecha de infección por anaerobios o neumonía aspirativa o abceso de pulmón único:

Situaciones: boca séptica, aspiración, enfermedad neurológica, éfilmo, disminución del nivel de conciencia, radiológicamente neumonía necrotizante o abceso de pulmón.

ANEXO I-B: GPC “MANEJO DE LA NAC EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS SEMES-SEPAR 2008”

**Neumonía adquirida en la comunidad (NAQ):** lesión inflamatoria del parénquima pulmonar que aparece como respuesta a la llegada de microorganismos a la vía aérea distal que se produce en aquellas personas inmunocompetentes y que no han estado ingresadas en ninguna institución. En la práctica clínica se asume cuando existe "una presentación clínica infecciosa aguda compatible y su demostración radiológica".

**PASOS EN EL SERVICIO URGENCIAS (SU) ANTE UNA NAC**

- 1. Sospecha tras anamnesis y exploración física
- 2. Valoración hemodinámica y respiratoria:  
TA, FR, FC, T° y saturación O<sub>2</sub>
- 3. Confirmación diagnóstica y estudios complementarios
- 4. Valoración pronóstica y decisión de ubicación del paciente
- 5. Elección del tratamiento adecuado

**ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS EN EL SU**

A todos los enfermos: radiografía de tórax PA y lateral, hemograma y bioquímica básica (que incluya GOT, GPT) y gasometría arterial (si Sat O<sub>2</sub> < 92% o FR > 20 rpm).

A todos los que ingresan, además de los estudios anteriores solicitar: cultivo de esputo, 2 hemocultivos\* y antígeno de neumococo y *Legionella* spp. en orina.

Si cumple criterios de sepsis, además: PCR (proteína C reactiva), PCT (procalcitonina) y estudio de coagulación.

Si derrame pleural, toracocentesis solicitando: pH, bioquímica, células, gram, cultivo, antígeno de neumococo y ADA.

\*Especímenes en los pacientes que cumplen criterios de sepsis (SIRS + NAQ). Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): respuesta producida ante una variedad de agentes infecciosos graves. Deben cumplirse dos o más de los siguientes criterios:

- Fiebre con T° > 38° o hipotermia con T° < 36°
- Frecuencia cardíaca > 90 rpm
- Frecuencia respiratoria > 20 rpm y/o una PaO<sub>2</sub> < 32 mmHg
- Recuento leucocitos > 12.000/mm<sup>3</sup> o < 4.000/mm<sup>3</sup>, o presencia de > 10% esferocitos

**INDIVIDUALMENTE VALORAR**

- Según disponibilidad: PCR, PCT, así como antígeno de neumococo y *Legionella* spp. en orina.
- Estudio de coagulación, serologías y otras técnicas como tinción de Ziehl-Neelsen

**CLASIFICACIÓN PSI (Pneumonia Severity Index) "ESCALA DE FINE"**

Parámetros iniciales (edad, antecedentes y constantes)		
Edad > 50 años	NO	SI
Enfermedad neoplásica	NO	SI
Enfermedad hepática	NO	SI
Insuficiencia cardíaca	NO	SI
Enfermedad cerebrovascular	NO	SI
Enfermedad renal	NO	SI
Confusión	NO	SI
TA sistólica < 90 mmHg	NO	SI
FC ≥ 125 lpm	NO	SI
FR ≥ 30 rpm	NO	SI
T° axilar < 35 o > 40°C	NO	SI

Si todos los ítems resultan negativos el paciente presenta un PSI Grupo I.

Si algún ítem resulta afirmativo calcular PSI con la tabla adjunta

Parámetros demográficos		Puntos
Hombre (edad)	nº años	
Mujer (edad)	nº años – 10	
Procedente de residencia	+ 10	
Antecedentes personales		
Enfermedad neoplásica	+ 30	
Enfermedad hepática	+ 20	
Insuficiencia cardíaca congestiva	+ 10	
Enfermedad cerebrovascular	+ 10	
Enfermedad renal	+ 10	
Hallazgos exploratorios		
Alteración del nivel de conciencia	+ 20	
TA sistólica < 90 mmHg	+ 20	
FC ≥ 125 lpm	+ 10	
FR ≥ 30 rpm	+ 20	
T° axilar < 35 o > 40°C	+ 15	
Estudios complementarios		
pH arterial < 7,35	+ 30	
PO <sub>2</sub> < 60 mmHg o Sat O <sub>2</sub> < 90%	+ 10	
Urea > 64 mg/dl o Creat > 1,5 mg/dl	+ 20	
Sodio < 130 mEq/l	+ 20	
Glucemia > 250 mg/dl	+ 10	
Hematocrito < 30%	+ 10	
Derrame pleural	+ 10	

**DESTINO Y**

**RECOMENDACIÓN TERAPÉUTICA**

La primera dosis de antibiótico deberá administrarse siempre en las primeras 4 horas de permanencia del paciente en el Servicio de Urgencias. Según PSI:

**Grupos I y II. Domicilio**

Se recomienda tratamiento ambulatorio 7-10 días con:

- Monoterapia: moxifloxacino vo (400 mg/24 h) o levofloxacino vo (500 mg/12h\*)
- Terapia combinada: amoxicilina\*\* vo (1 g/8 h) + azitromicina vo (500 mg/24 h 5 días)

**Grupo III. Observación o U.C.E**

Se recomienda tratamiento según evolución clínica de 7-10 días con:

- Monoterapia: moxifloxacino vo (400 mg/24 h) o levofloxacino vo o iv (500 mg/12 h\*)
- Terapia combinada: ceftriaxona iv (2 g/24 h) o amoxicilina-clavulánico iv (1 g/8 h)
- + Azitromicina vo o iv (500 mg/24 h 7 días)

**Grupos IV y V. Planta de hospitalización**

Se recomienda tratamiento según evolución clínica de 7-10 días con:

- Monoterapia: levofloxacino iv (500 mg/12 h\*) o Ceftriaxona iv (2 g/24 h) o cefixima iv (2 g/8 h)
- Terapia combinada: ceftriaxona iv (2 g/24 h) o amoxicilina-clavulánico iv (1 g/8 h)
- + Azitromicina iv (500 mg/24 h 7 días)

**Recomendación si ingreso en UCI:**

Se recomienda tratamiento por 14 días con:

Ceftriaxona iv (2 g/24 h) o cefixima iv (2 g/8 h)

+ Levofloxacino iv (500 mg/12h\*) o azitromicina iv (500 mg/24 h)

**si antígeno positiva frente a *Legionella* spp.:**

Se recomienda tratamiento según evolución clínica y características del paciente entre 10-14 días con:

Moxifloxacino vo (400 mg/24 h) o levofloxacino vo o iv (500 mg/12 h\*) o azitromicina vo o iv (500 mg/24 h)

\* Se aconseja 500 mg cada 12 horas las primeras 24-72 horas  
\*\* Amoxicilina puede sustituirse en la asociación con el meropenem por amoxicilina-clavulánico de acción prolongada vo (2.000/125 mg/12 h) o ceftriaxona (vo-iv) vo 400 mg/12 h


Comentario respecto al tratamiento:  
La decisión de la pauta antibiótica (monoterapia o terapia combinada) debe tener en cuenta los antimicrobianos administrados en los tres meses previos al paciente para establecer una pauta de antimicrobianos diferente



## ANEXO II-A: "MANEJO DE LA NAC EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS INFURG-SEMS 2011"

# Manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad

## En los servicios de urgencias



**Neumonía adquirida en la comunidad (NAC):**  
Lesión inflamatoria del parénquima pulmonar que aparece como respuesta a la llegada de microorganismos a la vía aérea distal que se produce en aquellas personas inmunocompetentes y que no han estado ingresados en ninguna institución. En la práctica clínica se asume cuando existe "una presentación clínica infecciosa aguda compatible y su demostración radiológica".

**Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS):** Respuesta producida ante una variedad de agresiones clínicas graves. Deben cumplirse dos o más de los siguientes criterios:

- Fiebre con  $T > 38^{\circ}\text{C}$  o hipotermia con  $T < 35^{\circ}\text{C}$
- Frecuencia cardíaca  $> 90/\text{pm}$
- Frecuencia respiratoria  $> 20/\text{pm}$  y/o una  $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mmHg}$
- Recuento leucocitario  $> 12.000/\text{mm}^3$  o  $< 4.000/\text{mm}^3$ , o presencia de  $> 10\%$  de células inmaduras.

**Síndrome grave:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociada a sepsis. Hipotensión o hipoperfusión (se refiere a aparición de acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental, entre otras).

**Hipotensión inducida por sepsis:**  $\text{P.A.} < 90/\text{mmHg}$  o una reducción de  $\geq 40\text{ mmHg}$  respecto a la basal intra-arterial.

**Shock séptico:** Hipotensión debida a la sepsis que persiste a pesar de la administración de cristaloides y/o vasopresores. Se define como una presión arterial sistólica  $< 90\text{ mmHg}$  o una disminución de  $\geq 40\text{ mmHg}$  respecto a la basal intra-arterial.

**Shock metabólico o hipotérmico:** Se define como una acidosis metabólica o hipotermia  $< 35^{\circ}\text{C}$ . Necesidad de vasopresores para mantener la P.A. Tras la inclusión adecuada de líquidos.

### Destino y recomendación terapéutica

La primera dosis de antibiótico adecuado deberá administrarse lo antes posible durante la estancia del paciente en el Servicio de Urgencias. Siempre se debe asegurar cobertura para *S. pneumoniae* según PSI:

**Grupos I y II. Domicilio**  
Se recomienda tratamiento ambulatorio 5-7 días con:

**Monoterapia:** Moxifloxacina v.o. (400 mg/24h) o Levofloxacina v.o. (500 mg/12h)\*

**Terapia combinada:**  
Amoxicilina (1 g/8h) o amoxicilina-clavulánico de acción retardada (2.000/125 mg/12 h) o cefditoren 400 mg/12 h + Azitromicina v.o. (500 mg/24 h por 3-5 días) o claritromicina 500 mg/12 h 7 días

**Grupo III. Observación o U.C.E. (24-72h)**  
Se recomienda tratamiento por 7 (5-10) días según evolución:

**Monoterapia:** Moxifloxacina v.o. o i.v. (400 mg/24 h) o Levofloxacina v.o. o i.v. (500 mg/12h)\*

**Terapia combinada:**  
Ceftriaxona (2 g/24h) i.v. o amoxicilina-clavulánico (1 g/8h) i.v. + Azitromicina (500 mg/24h 3-5 días) v.o. o i.v.

**Grupos IV y V. Ingreso en planta**  
Se recomienda tratamiento por 7-10 días según evolución:

**Monoterapia:** Moxifloxacina i.v. (400 mg/24 h) o Levofloxacina i.v. (500 mg/12h)\*

**Terapia combinada:**  
Ceftriaxona (2 g/24h) i.v. o amoxicilina-clavulánico (1 g/8h) i.v. + Azitromicina (500 mg/24h 3-5 días) i.v.

**Ingreso en UCI:**  
Se recomienda tratamiento por 7-14 días según evolución:

Ceftriaxona (2 g/24h) i.v. o Cefotaxima (2 g/8h) i.v. + Azitromicina (500 mg/24h) i.v. o fluoroquinolona

**Antigenuria positiva frente a Legionella spp**  
Moxifloxacina (400mg/24h) v.o. o i.v. o Levofloxacina (500mg/12h\*) v.o. o i.v. o macrólidos por 10-14 días según evolución.

**\* Se aconseja 500 mg cada 12 horas las primeras 24-72 h**

### Situaciones Especiales

**Sospecha Infección por anaerobios o neumonía aspirativa o absceso de pulmón único:**

Situaciones: Boca séptica, aspiración, enfermedad neurológica, élimino, disminución del nivel de consciencia, radiológicamente neumonía necrotizante o absceso de pulmón.

Valorar siempre ingreso hospitalario y al menos 14 días con:

- Amoxicilina-Clavulánico (2 g/8 h) i.v. o
- Ertapenem (1 g/24 h) i.v. o
- Moxifloxacina (400 mg/24 h) i.v. o
- Clindamicina (600 mg/6-8 h) i.v. ± Ceftriaxona 2 g/24 h i.v.

**Sospecha de infección por Pseudomonas spp:**

Situaciones: EPOC grave o muy grave y más de 4 ciclos de antibióticos en un año, tratamiento con antibióticos de amplio espectro por más de 7 días en el último mes, pacientes con SIDA con  $< 50\text{ CD4}$ , trasplantados, neutropenia, fibrosis quística, bronquiectasias.

Valorar siempre ingreso hospitalario e iniciar tratamiento intravenoso con:

Cefepime (2 g/12 h) o imipenem (1 g/8 h) o meropenem (1 g/8 h) o piperacilina-tazobactam (4/0,5 g/6-8 h) + Ciprolfloxacina (400 mg/8-12h) o levofloxacina (500mg/12h) o tobramicina (6 mg/kg/24h) o amikacina (15 mg/kg/24h)

**Otras medidas terapéuticas necesarias:**

- El cuidado de los problemas asociados (descompensación diabética, insuficiencia cardíaca, etc.)
- Oxigenoterapia adecuada
- Balance de líquidos cuidadoso
- Corrección de las alteraciones electrolíticas
- Evitar los tromboembolismos mediante la utilización de heparina de baja potencia molecular
- En pacientes con EPOC y NAC grave considerar inicialmente la ventilación mecánica no invasiva antes de plantearse la intubación y ventilación mecánica

**Referencias:**

- 1.- Julián-Jiménez A., Candel F., Prieto P., González del Castillo J., Moya M.S., Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMS: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. Monografías de Emergencias, 2009;3:1-21.
- 2.- Meréndiz R., Torres A., Aspa J., Capelastegui A., Prat C., Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2010;46:543-58.
- 3.- León C., García-Castillo J., Moya M., Arfaga A., Borges M., Candel F., Charo M., Ferrer R., Julián A., Laza A. Documento de consenso (SEMS-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los servicios de urgencias hospitalarias. Emergencias. 2007;19:260-72.
- 4.- Julián-Jiménez A. ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? Emergencias 2011;23:161-63

## ANEXO II-B: "MANEJO DE LA NAC EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS INFURG-SEMS 2011"

### Pasos en Urgencias ante una NAC:

- 1.- Sospecha tras anamnesis y exploración física.
- 2.- Valoración hemodinámica y respiratoria: T.A., F.C., F.R., T° y Saturación O2
- 3.- Confirmación diagnóstica y estudios complementarios.
- 4.- Valoración pronóstica y decisión de ubicación del paciente.
- 5.- Elección del tratamiento adecuado y administración de la primera dosis

**Objetivo: Realizar todo en 4 horas**

### ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

#### En el Servicio de Urgencias (protocolo ADM):

A todos los enfermos con NAC:

- 1.- **Protocolo ADM:** hemograma + coagulación + bioquímica con glucosa, iones, urea, creatinina, bilirrubina, GOT, GPT, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT) y proadrenomedulina (ADM)

- 2.- Radiografía de tórax PA y Lateral

- 3.- Saturación de Oxígeno (SatO2)

- 4.- Gasometría arterial (si Sat O2  $\leq$  93% ó FR  $>$  20 rpm).

- 5.- Individualmente valorar en todos: Antígeno de neumococo y Legionella en orina.

A todos los que ingresen y/o que cumplan criterios de sepsis además de los estudios anteriores solicitar:

- Hemocultivos
- Antígeno de neumococo y Legionella en orina (si neumococo negativo o sospecha)
- Individualmente valorar: cultivo de esputo (obligado en reingreso), serologías y otras técnicas como tinción de Ziehl-Neelsen

Si derrame pleural, Toracocentesis solicitando: ADA, pH, bioquímica, Gram, cultivo y antígeno de neumococo.

### Clasificación PSI (Pneumonia Severity index)

#### "Escala de Fine"

1. Parámetros iniciales (edad, antecedentes y constantes)

	Edad > 50 años	NO	SI
	Enfermedad neoplásica	NO	SI
	Enfermedad hepática	NO	SI
	Insuficiencia cardíaca	NO	SI
	Enfermedad cerebrovascular	NO	SI
	Enfermedad renal	NO	SI
	Confusión	NO	SI
	TA sistólica < 90 mm Hg	NO	SI
	FC $\geq$ 125 lpm	NO	SI
	FR $\geq$ 30 rpm	NO	SI
	T° axilar $\leq$ 35 ó $>$ 40° C	NO	SI

Si todos los ítems resultan negativos el paciente presenta un PSI Grupo I.

Si algún ítem resulta afirmativo calcular PSI con la tabla adjunta

Siempre que exista PaO2 < 60 mmHg o SatO2 < 90% se indica el ingreso independientemente del grado de PSI "Fine o PSI modificado"

Puntuación	Grupo	Mortalidad	Destino probable
< 51 puntos	I	0.1%	Domicilio
$\leq$ 70	II	0.6%	Domicilio (algunos observación 24 horas y reevaluación)
71-90	III	2.8%	Observación o Unidad corta estancia 24-72 h y reevaluación
91-130	IV	8.2%	Ingreso hospitalario (planta o UCI)
> 130	V	29.2%	Ingreso hospitalario (planta o UCI)

### Escala CURB-65: Se aplica un punto por cada elemento presente

C	Confusión. Desorientación en tiempo, espacio y persona
U	Urea plasmática $\geq$ 20 mg/dl (BUN $>$ 10)
R	Frecuencia Respiratoria $\geq$ 30 rpm
B	TA sistólica $\leq$ 90 mmHg o TA diastólica $\leq$ 60 mmHg
65	Edad $\geq$ 65 años
Puntuación	Estabilización
0 ó 1	Mortalidad baja. Posible tratamiento ambulatorio
2	Mortalidad intermedia. Considerar ingreso hospitalario
3-5	Elevada mortalidad. Ingreso. Considerar UCI si 4 ó 5

Parámetros Demográficos	Puntos
Hombre (Edad)	n° años
Mujer (Edad)	n° años - 10
Procedente de Residencia	+ 10
Antecedentes Personales	Puntos
Enfermedad Neoplásica	+ 30
Enfermedad Hepática	+ 20
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	+ 10
Enfermedad Cerebrovascular	+ 10
Enfermedad Renal	+ 10
Hallazgos Exploratorios	Puntos
Alteración del nivel de consciencia	+ 20
TA sistólica < 90 mm Hg	+ 20
FC $\geq$ 125 lpm	+ 10
FR $\geq$ 30 rpm	+ 20
T° axilar $\leq$ 35 ó $>$ 40° C	+ 15
Estudios Complementarios	Puntos
pH arterial < 7.35	+ 30
PO2 < 60 mm Hg ó Sat O2 < 90%	+ 10
Urea > 64 mg/dl ó Creat > 1.5 mg/dl	+ 20
Sodio < 130 mEq/l	+ 20
Glucemia > 250 mg/dl	+ 10
Hematocrito < 30%	+ 10
Derrame pleural	+ 10

Criterios ATS/IDSA 2007 ingreso en UCI en la NAC grave  
Se debe cumplir un criterio mayor ó tres menores

Criterios mayores	Criterios menores
• Necesidad de ventilación mecánica	• TAS < 90 mmHg (que requiere fluidoterapia)
• Shock séptico	• Afectación multiórgano ( $\geq$ 2 órganos)
	• Frecuencia respiratoria $\geq$ 30 rpm
	• Confusión/desorientación
	• Urea $\geq$ 45 mg/dl
	• PaO2/FiO2 $\leq$ 250
	• Leucopenia < 4.000/mm3
	• Trombocitopenia < 100.000/mm3
	• Hipotermia (T < 36°C)



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**MEJORA DE LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON  
NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD  
EN LOS  
SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS**



**AGUSTÍN JULIÁN JIMÉNEZ**

Toledo, 2013

**Directores:**

**Julio González Moraleja**

**José Luis Álvarez-Sala Walther**





**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

---



**CUARDENILLO ANEXO:**

**PUBLICACIONES RELACIONADAS**

**CON EL PROYECTO DE TESIS DOCTORAL**

**MEJORA DE LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON  
NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD  
EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS**

**AGUSTÍN JULIÁN JIMÉNEZ**

Bajo la dirección de los doctores

**JULIO GONZÁLEZ MORALEJA**

**JOSÉ LUIS ÁLVAREZ-SALA WALTHER**

**Toledo, 2013**



## **PRESENTACIÓN**

### **TESIS DOCTORAL EN FORMATO DE PUBLICACIONES MÚLTIPLES**

En este cuadernillo, anexo a la tesis doctoral presentada por el doctorando, se enumeran tanto los cuatro artículos originales que la integran como otros trabajos relacionados directamente con la hipótesis de trabajo y los objetivos planteados. En él se incluye una copia de los cuatro artículos originales así como de los artículos relacionados ya disponibles con fecha de noviembre de 2013 (identificados en la relación con el símbolo ☉). De forma que pueda servir de complemento y refuerzo del trabajo realizado en el proyecto “MEJORA DE LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS”.

**Los artículos incluidos en este anexo por orden de aparición son:**

#### **1.- ARTÍCULOS ORIGINALES DE INVESTIGACIÓN PARA LA TESIS DOCTORAL**

1.1.- **Julián-Jiménez A**, Palomo MJ, Parejo R, Laín-Terés N, Cuenca-Boy R, Lozano-Ancín A. Mejora del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. Arch Bronconeumol. 2013;49:230-40.

1.2.- **Julián-Jiménez A**, Parejo R, Cuenca-Boy R, Palomo MJ, Laín-Terés N, Lozano-Ancín A. Intervenciones para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad desde el servicio de urgencias. Emergencias. 2013;25:379-92.

1.3.- **Julián-Jiménez A**, Timón J, Laserna EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo MJ, Cabezas-Martínez A, et al. Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.015>.

1.4.- **Julián-Jiménez A**, Timón-Zapata J, Laserna-Mendieta EJ, Parejo R, Flores-Chacartegui M, Gallardo P. Capacidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.046>.

## 2.- ARTÍCULOS Y PUBLICACIONES DEL DOCTORANDO RELACIONADOS CON LA TESIS DOCTORAL

### 2.1.- Revisiones:

2.1.1.- **Julián-Jiménez A**, González del Castillo J, Candel González FJ. ¿Cuándo, dónde y cómo ingresar al paciente con neumonía adquirida en la comunidad? Rev Clin Esp. 2013;213:99-107. ☉

2.1.2.- González-Castillo J, Candel FJ, **Julián-Jiménez A**. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31:173-80. ☉

2.1.3.- **Julián-Jiménez A**, Candel González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005>. ☉

### 2.2.- Otros originales relacionados con el tema de la tesis:

2.2.1.- **Julián-Jiménez A**, Palomo MJ, Ortiz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. Emergencias. 2009;21:23-7. ☉

2.2.2.- Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, **Julián-Jiménez A**, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM. Estudio INFURG-SEMES: Epidemiología de las Infecciones en los Servicios de Urgencias Hospitalarios y evolución en la última década. Emergencias. 2013;25:368-78. ☉

2.2.3.- **Julián-Jiménez A**, González del Castillo J, Martínez Ortiz de Zárate M, Candel González FJ, Piñera Salmerón P, Moya Mir MS. Características y cambios epidemiológicos de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias hospitalarios. An Sist Sanit Navar. 2013;(en prensa). Aceptado para publicación 17-10-2013. ☉

### 2.3.- Guías o documentos de consenso sobre la neumonía con participación del doctorando:

2.3.1.- **Julián-Jiménez A**, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya MS, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. Monografías de Emergencias. 2009;3:1-21. ☉

2.3.2.- **Julián-Jiménez A**, Menéndez Villanueva R, Aspa Marco FJ, Candel González FJ, Dorca Sagatal J, González del Castillo J. Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Madrid: Edicomplet; 2008. (Consultado 1 Febrero 2013). Disponible en: [http://www.infurg-semes.org/es/documentos-deconsenso/2008/06/consenso-semes-separ-manejo\\_de\\_la\\_neumonia\\_adquirida\\_en\\_la\\_comunidad\\_en\\_urgencias.htm](http://www.infurg-semes.org/es/documentos-deconsenso/2008/06/consenso-semes-separ-manejo_de_la_neumonia_adquirida_en_la_comunidad_en_urgencias.htm)

2.3.3.- **Julián-Jiménez A**, González J, Candel F.J. Grupo NAC-INFURG-SEMES. Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Madrid: INFURG-SEMES;2011. (Consultado 1 Febrero 2013). Disponible en: <http://www.infurg-semes.org/es/guias-y-manuales/>

2012/10/manejo\_de\_la\_neumonia\_adquirida\_en\_la\_comunidad\_en\_los\_servicios\_de\_urgencias\_formato\_lectura.htm

2.3.4.- Torres A, Barberán J, Falgera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea y grupo de expertos (**Julián-Jiménez A**). Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc). 2013;140:223.e1-223.e19. ●

## **2.4.-Editoriales:**

2.4.1.- **Julián-Jiménez A**. ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? Emergencias. 2011;23:161-3. ●

2.4.2.- **Julián-Jiménez A**. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? Emergencias. 2012;24:343-5. ●

2.4.3.- **Julián A**. Variabilidad en el tratamiento de la infecciones respiratorias en urgencias. JANO 2008; 1698:15-6.

## **2.5.-Notas clínicas:**

2.5.1.- **Julián-Jiménez A**, Palomo ML, Parejo R, Laín N. Neumonía mixta bacteriana: ¿realidad no reconocida? Rev Clin Esp. 2011;211:375-83. ●

## **2.6.- Cartas al director:**

2.6.1.- **Julián-Jiménez A**, Palomo MJ, Laín N. ¿Es posible mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias? Arch Bronconeumol. 2010;46:445-50. ●

2.6.2.- **Julián-Jiménez A**, PalomoMJ, Sentenac JG, Aguilar J. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28:666-7. ●

2.6.3.- **Julián-Jiménez A**, Laserna-Mendieta EJ, Timón-Zapata J, Cabezas-Martínez A. Importancia de la sospecha clínica y confirmación de bacteriemia en los servicios de urgencias. Med Clin (Barc). 2011;137:424-29. ●

2.6.4.- **Julián-Jiménez A**, Timón-Zapata J, Laserna-Mendieta EJ, Cabezas-Martínez A. Utilidad de los hemocultivos en los servicios de urgencias. Rev Clin Esp. 2011;211:609-10. ●

2.6.5.- **Julián-Jiménez A**, Palomo de los Reyes MJ, Laín-Terés N, Estebaran-Martín J. ¿Es posible mejorar la decisión de ingreso en el hospital en la neumonía adquirida en la comunidad? Rev Clin Esp. 2012;212:52-3. ●

2.6.6.- **Julián-Jiménez A**. La implantación de una guía de práctica clínica mejora los problemas relacionados con los medicamentos. Gac Sanit. 2012;26:387-90. ●

2.6.7.- **Julián-Jiménez A**, Laserna EJ, Timón J, Pedrosa A. Consideraciones en relación con el valor pronóstico de la procalcitonina en la sepsis grave y el shock séptico. Med Intensiva. 2013;37:123-4. ●

2.6.8.- **Julián-Jiménez A**, Timón-Zapata J, Laserna-Mendieta EJ, Pineda-Tenor D. El uso rutinario del Pneumonia Severity Index junto a otros criterios mejora el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:195-6. ●

2.6.9.- **Julián-Jiménez A**, Flores Chacartegui M, Piqueras-Martínez AN. Patrón etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad: importancia del factor geográfico. Arch Bronconeumol. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2013.08.001>. ●

2.6.10.- **Julián-Jiménez A**, Gonzales-Caruancho JA, Piqueras-Martínez AN, Flores Chacartegui M. La implantación de una guía clínica mejora la adecuación de la prescripción del antibiótico. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.09.019> ●

2.6.11.- **Julián-Jiménez A**, González del Castillo J, Candel-González FJ. Utilidad de la procalcitonina para la prescripción antibiótica y la sospecha de bacteriemia en urgencias. An Pediatr (Barc). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.10.032> ●

2.6.12.- **Julián-Jiménez A**, Parejo-Miguez R, Laín-Terés N, Palomo MJ. Consideraciones respecto a la epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad. Aten Primaria. 2013 (en prensa).

2.6.13.- **Julián-Jiménez A**, Márquez Alonso JA, Fernández Elías E, Flores Chacartegui M. Poder del lactato y la procalcitonina para predecir bacteriemia y mortalidad en urgencias. Med Clin (Barc). 2013;(en prensa).

## **2.7.- Capítulos de libros:**

2.7.1.- **Julian-Jimenez A**, Candel FJ, González del Castillo J. Neumonía adquirida en la comunidad. En: Julián Jiménez A, coordinador. Manual de protocolos y actuación en urgencias, 3ª edición. Madrid: Edicomplet-Saned; 2010.p.637-50. ISBN: 978-84-87450-50-1

2.7.2.- **Julián-Jiménez A**, González del Castillo J, Candel González FJ. Capítulo 40: Neumonía adquirida en la comunidad. En: González J, Julián A, Candel FJ, editores. Manejo de infecciones en urgencias, 2ª edición. Madrid: SANED; 2012.p.291-307. ISBN: 978-84-87450-59-4

2.7.3.- Palomo MJ, **Julián-Jiménez A**. Neumonía. En: Vázquez Lima MJ, Casal Codesido JR, editores. Guía de actuación en urgencias, 4ª edición. A Coruña: Ofelmaga S,L;2012.p.139-147. ISBN: 978-84-695-2923-2

2.7.4.- **Julián-Jiménez A**, Parejo R, Palomo MJ. Capítulo 6: Neumonía adquirida en la comunidad, por aspiración, necrotizante y absceso pulmonar. En: Piñera Salmerón P, editor. Urgencias neumológicas. Madrid: SANED; 2013.p.79-101. ISBN: 978-84-96835-70-2.



Original

## Mejora del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias

Agustín Julián-Jiménez<sup>a,\*</sup>, María José Palomo de los Reyes<sup>a</sup>, Raquel Parejo Miguez<sup>b</sup>,  
Natividad Laín-Terés<sup>a</sup>, Rafael Cuenca-Boy<sup>c</sup> y Agustín Lozano-Ancín<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

<sup>b</sup> Centro de Salud Pedro Fuente de Bargas, Atención Primaria, Bargas, Toledo, España

<sup>c</sup> Farmacología Clínica, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 28 de octubre de 2012

Aceptado el 23 de diciembre de 2012

On-line el 9 de marzo de 2013

#### Palabras clave:

Neumonía adquirida en la comunidad

Urgencias

Guías clínicas

Pneumonia severity index

Antibiótico

Mortalidad

Biomarcadores

Procalcitonina

### R E S U M E N

**Objetivos:** Determinar el impacto de la implementación de una guía de práctica clínica (GPC) en el proceso asistencial de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en un servicio de urgencias (SU), analizando los indicadores de manejo (decisión de alta o ingreso, adecuación y precocidad de la antibioterapia, solicitud de estudios complementarios) y de resultados (tiempo de estabilización clínica, tiempo de estancia hospitalaria, reconsultas en el SU y mortalidad).

**Métodos:** Estudio prospectivo, observacional, descriptivo y comparativo realizado desde el 1 enero de 2008 al 1 agosto de 2009 en 2 fases, antes y después de la implantación de la GPC «Manejo de la NAC en los SU» SEMES-SEPAR 2008. Se incluyó a 200 pacientes adultos atendidos en el SU con el diagnóstico de NAC tanto en el grupo preintervención como en el postintervención.

**Resultados:** El uso de la GPC consiguió aumentar la administración precoz adecuada del antibiótico ( $p < 0,001$ ) y disminuir el tiempo de tratamiento antibiótico total ( $p < 0,001$ ) e intravenoso ( $p = 0,042$ ), así como reducir el tiempo hasta la estabilización clínica ( $p = 0,027$ ), la estancia hospitalaria (1,14 días,  $p = 0,01$ ) y la mortalidad intrahospitalaria ( $p = 0,004$ ) y global a los 30 días ( $p = 0,044$ ). El uso del *Pneumonia Severity Index* (PSI) y los biomarcadores ayudaron a mejorar la adecuación de la decisión: alta o ingreso ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** La implementación de la GPC SEMES-SEPAR 2008 con el uso del PSI y los biomarcadores mejoró de forma significativa todo el proceso asistencial de la NAC, siendo beneficiosa para los enfermos y para el sistema al lograr disminuir la mortalidad y el resto de indicadores de resultados y de manejo.

© 2012 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Improved Management of Community-Acquired Pneumonia in the Emergency Department

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Community-acquired pneumonia

Emergency department

Practical guidelines

Pneumonia severity index

Antibiotics

Mortality

Biomarkers

Procalcitonin

**Objectives:** To determine the impact of implementing clinical practice guidelines (CPGs) in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) in the emergency department (ED) by analyzing case management decisions (admission or discharge, appropriateness and timeliness of antibiotic therapy, complementary tests) and the consequent results (clinical stabilization time, length of hospital stay, re-admission to ED and mortality).

**Methods:** A prospective, observational, descriptive, comparative study carried out from 1 st January 2008 to 1 st August 2009 in two phases: before and after the implementation of the «Management of CAP in ED» SEMES-SEPAR (Spanish Society of Emergency Medicine - Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery) clinical practice guidelines from 2008. Two hundred adult patients treated in the ED with a diagnosis of CAP were included in the study, both in the pre-intervention and post-intervention groups.

**Results:** The application of the guidelines increased the administration of early and appropriate antibiotic therapy ( $P < .001$ ) and shortened both the total antibiotic therapy ( $P < .001$ ) and the intravenous antibiotic therapy ( $P = .042$ ) times. Time to clinical stabilization ( $P = .027$ ), length of hospital stay

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agustinj@sescam.jccm.es (A. Julián-Jiménez).



(1.14 days,  $P = .01$ ), intra-hospital mortality ( $P = .004$ ) and total 30-day mortality ( $P = .044$ ) were all reduced. Assessment with the Pneumonia Severity Index (PSI) and biomarkers aided in appropriate decision-making concerning admission/discharge ( $P < .001$ ).

**Conclusions:** The implementation of the SEMES-SEPAR 2008 guidelines, along with the use of PSI and biomarkers, significantly improved the entire treatment process of CAP. This benefitted both patients and the system by reducing mortality and improving the results of other patient management factors.

© 2012 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) representa la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en los países occidentales (del 10 al 14%, según la edad y los factores de riesgo asociados) y es el origen de gran parte de las sepsis (S), sepsis grave (SG) y shock sépticos (SS) que se atienden en los servicios de urgencias (SU)<sup>1</sup>. En España su incidencia está en torno a los 2-5 casos/1.000 habitantes/año y puede aumentar a 15-35 casos/1.000 habitantes/año en épocas de epidemia viral, en los mayores de 65 años y en enfermos crónicos o con hábitos tóxicos<sup>2</sup>. Es conocida la gran variabilidad existente, entre distintos centros y entre los clínicos de un mismo centro, en el abordaje y manejo de todos los aspectos diagnóstico-terapéuticos de los pacientes con NAC<sup>3-5</sup>. Este hecho constituye una de las razones que explican la existencia de tasas de ingreso muy diferentes, que oscilan del 22 al 61% según los centros, los distintos especialistas y la época del año. También la solicitud de estudios complementarios, la elección de la pauta antimicrobiana, la intensidad de cuidados o el empleo de recursos son muy diferentes entre distintos centros, lo que viene determinado muchas veces por las características, los recursos, la ubicación y la experiencia de los médicos que trabajan en los SU<sup>6</sup>. Pero esta variabilidad implica que el pronóstico y la evolución de los enfermos con NAC también sean diferentes<sup>7</sup>. Se estima que el 75% de todas las NAC son atendidas en los SU, lo que nos revela el importante papel del médico de urgencias (MU) en el manejo inicial de estos procesos que podrá marcar su evolución y su morbilidad<sup>1,2,6</sup>. Entre las decisiones más importantes que debe tomar el MU, determinar la necesidad de ingreso del paciente con NAC (el cuándo), su ubicación adecuada (el dónde) y los cuidados que precisan los pacientes (el cómo) va a condicionar tanto el pronóstico del paciente (morbimortalidad) como la solicitud de pruebas de laboratorio y de estudios microbiológicos, la elección de la pauta antimicrobiana inicial, la intensidad de la observación clínica y el uso de recursos sociosanitarios<sup>8</sup>. De todo ello dependerán los costes finales, que se incrementan de 8 a 25 veces en el paciente ingresado respecto al tratado en el domicilio<sup>9</sup>. Junto a la decisión de destino del paciente, la administración precoz de la pauta antimicrobiana adecuada y de las medidas de soporte hemodinámico y respiratorio necesarias constituyen los factores más determinantes en la evolución y la mortalidad de los pacientes con NAC<sup>10</sup>. Por ello, en los últimos años muchos son los autores que reclaman la necesidad de un protocolo o de una guía de práctica clínica (GPC), «Código NAC o Neumonía Cero»<sup>10</sup>, que consiga, como en el caso del síndrome coronario agudo o en el del ictus<sup>11</sup>, que el paciente con NAC en el SU, sobre todo si presenta SG o SS, sea siempre priorizado y tratado inmediatamente por objetivos, lo que puede contribuir a la disminución de la variabilidad clínica y de la mortalidad<sup>10,12</sup>. Muchos estudios han demostrado la utilidad y la eficacia de las GPC en relación con la NAC<sup>13-16</sup>; la mayoría han sido realizados por especialistas en neumología y solo analizan a los pacientes que ingresan en el hospital, aunque recientemente se han publicado otros que incluyen a los pacientes dados de alta (que constituyen el 35-50% de los pacientes con NAC atendidos en los SU)<sup>17,18</sup>. A pesar de que la eficacia y la

eficiencia de las GPC es reconocida, su seguimiento y adherencia por los clínicos son escasos en general, y hasta el 35-65% confiesan no utilizarlas<sup>4,19-20</sup>.

La implantación de una GPC en un SU consensuada con el resto de especialistas y adaptada al centro es, probablemente, la principal herramienta para disminuir la variabilidad clínica y mejorar el manejo del proceso<sup>15-18</sup>. En nuestro hospital, durante el año 2008 pudimos comprobar que existía una gran variabilidad clínica y una adherencia muy escasa (menos del 40%) a la GPC de referencia<sup>21</sup>. Ese año se publicó el documento «Manejo de la NAC en los SU»<sup>1,22</sup>, elaborado por TIR-SEPAR (Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) e INFURG-SEMES (grupo de estudio Infecciones en Urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) con el objetivo de servir de instrumento para disminuir la variabilidad clínica y mejorar el manejo integral de la NAC desde los SU<sup>1</sup>. El objetivo de nuestro estudio fue determinar el impacto de la implementación de la GPC SEMES-SEPAR 2008 desde nuestro SU en el proceso asistencial de la NAC, comparando los indicadores de manejo (decisión de alta o ingreso, adecuación y precocidad de la antibioterapia, solicitud de estudios complementarios) y de resultados (tiempo de estancia hospitalaria y estabilización clínica, reconsultas en el SU y mortalidad) antes y después de la intervención.

## Pacientes y métodos

### Sitio del estudio

El estudio se realiza en el Complejo Hospitalario de Toledo. Se trata de un centro de tercer nivel de 800 camas perteneciente al Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM) con un área de referencia de 435.000 personas. El SU dispone de un área de medicina interna atendida por MU de plantilla propia y residentes de distintas especialidades médicas. Durante los años 2008 y 2009 se valoraron de media 416 y 430 urgencias/día y la incidencia de la NAC en pacientes  $\geq 18$  años supuso el 0,92 y el 0,98% de todos los enfermos vistos en el SU (3,21 y 3,56 casos/1.000 habitantes/año, respectivamente). Los pacientes con NAC pueden ser dados de alta desde el SU (incluyendo a los que permanecen en observación hasta 24 h), ingresar en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o ingresar en la unidad de corta estancia (UCE), en planta de neumología, de medicina interna o geriatría y, en menor medida (<3%), en otros servicios con especialistas de guardia propios las 24 h (nefrología y hematología). El MU determina la decisión de ingreso y el servicio de destino inicial, salvo en el caso de la UCI, donde realiza consulta al intensivista de guardia.

### Diseño del estudio

Estudio observacional, a simple ciego y con seguimiento prospectivo de los pacientes en 2 fases: antes y después de una intervención consistente en la implantación de la GPC «Manejo de la NAC en los SU» (SEMES-SEPAR 2008)<sup>1,22</sup> junto con sesiones formativas sobre la misma a todos los MU y residentes del centro, tal y como se describe más adelante.

### Periodos del estudio y población estudiada

Dos colaboradores, independientes y sin conocimiento por el resto de MU durante todo el estudio, valoraron la elegibilidad inicial de los sujetos que acudieron al SU desde el 1 de enero de 2008 hasta el 1 de agosto de 2009, hasta incluir de forma consecutiva 200 pacientes de la fase preintervención (1 enero de 2008 hasta el 30 de septiembre de 2008) y otros tantos de la fase postintervención (4 de octubre de 2008 hasta 1 agosto de 2009). Para ser incluidos, los pacientes debían cumplir los siguientes criterios: ser adultos ( $\geq 18$  años) y diagnosticados de NAC en el SU por sus médicos responsables. Se excluyeron los pacientes inmunodeprimidos (aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, pacientes con trasplante de víscera sólida, esplenectomía, tratados con 10 mg o más de prednisona al día o equivalentes, durante más de 30 días, o tratados con otros agentes inmunodepresores) y los pacientes hospitalizados en los 14 días previos. Los 2 colaboradores se encargaron también, de forma ciega para el resto de los MU, de valorar la elegibilidad definitiva, retirando a los sujetos en que el médico responsable no mantuviera a los 30 días el diagnóstico final de NAC (códigos 481, 482, 483, 485, 486 y 507 de la clasificación internacional de enfermedades 9.<sup>a</sup> revisión modificación clínica [CIE-9-MC]) y a los que tuvieron un diagnóstico final de tuberculosis, así como los casos diagnosticados de etiología viral, gripe, micosis o absceso de pulmón (correspondiente en la CIE-9-MC a los códigos 480, 487, 484 y 513). Tampoco se incluyó en el estudio a los pacientes que fueron diagnosticados de un segundo episodio de NAC durante el periodo del mismo. El estudio cumplía las normas éticas de nuestro hospital y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro centro. El seguimiento de todos los pacientes se realizó a través de la historia clínica informatizada del SU, hospitalaria y de atención primaria.

### Intervención del estudio. Implementación y valoración de la adherencia a la guía de práctica clínica

Entre el 1 y el 3 de octubre de 2008 se entregó la GCP «Manejo de la NAC en los SU» (SEMES-SEPAR 2008)<sup>1,22</sup>, tanto completa como en dptico, y se impartieron sesiones formativas sobre ella a todos los MU y residentes del centro, solicitándoseles que en lo sucesivo aplicaran sistemáticamente las recomendaciones. Los 2 colaboradores independientes y desconocidos para el resto de los MU se encargaron de aplicar los criterios de valoración de los pacientes. Para evaluar y analizar la actuación de los MU en cada caso se definió como «manejo adecuado» cuando existía coincidencia con las medidas y tratamientos efectuados por ellos con las citadas recomendaciones SEMES-SEPAR 2008<sup>1,22</sup> y «manejo inadecuado» cuando no coincidía. Esta valoración se realizó independientemente para la solicitud de estudios complementarios en el SU (de laboratorio, microbiológicos y biomarcadores), la valoración pronóstica y decisión de destino del paciente según el *Pneumonia Severity Index* (PSI) y para la elección y administración del tratamiento en el SU. Cuando existió discrepancia entre los 2 evaluadores se excluyó el caso. Se definió NAC ante la existencia de una clínica aguda compatible (tos, disnea, fiebre, dolor torácico pleurítico, alteración del nivel de consciencia, etc.) y su demostración radiológica (presencia de infiltrado/s pulmonar/es no conocidos). Se definió como NAC grave (NACG) y su necesidad de valoración por la UCI cuando los pacientes cumplían un criterio mayor o 3 menores según la normativa de la *American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA) de 2007<sup>6</sup>.

Para valorar la gravedad y el pronóstico de los pacientes con NAC y la decisión de ingreso se utilizó el PSI, cuyas clases de riesgo se crearon de acuerdo con las propuestas de los autores originales<sup>23</sup> aunque se incluyeron distintos criterios adicionales (también explicados y transmitidos en las sesiones formativas) de acuerdo con

**Tabla 1**

Criterios adicionales y factores de riesgo que condicionan el ingreso de los pacientes

PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg o saturación de O <sub>2</sub> por pulsioximetría < 90%
Evidencia de una comorbilidad descompensada
Derrame pleural (encapsulado, de $\geq 2$ cm en la radiografía de tórax en posición de decúbito lateral)
Afectación radiológica multilobular o bilateral
Criterios de sepsis grave o shock séptico
Gran probabilidad o sospecha de bacteriemia por la situación clínica y/o biomarcadores como PCR > 90 mg/ml y/o procalcitonina > 1 ng/ml
Situaciones o factores que impiden el correcto tratamiento domiciliario como intolerancia oral, problemas sociales (paciente dependiente sin cuidador disponible, alteraciones psiquiátricas, etilismo, etc.)
Falta de respuesta al tratamiento antibiótico previo (después de 72 h de haber iniciado un tratamiento antibiótico adecuado ante la existencia de un empeoramiento clínico o radiológico)

las recomendaciones de los miembros de las Sociedades Científicas SEMES y SEPAR en 2008; de esta forma se consideró que debían ingresar en planta todos los pacientes pertenecientes a las clases de riesgo IV-V (PSI) y los pertenecientes a las clases de riesgo I-III en presencia de uno o más de los factores de riesgo o criterios adicionales recogidos en la [tabla 1](#).

### Variables recogidas

Los pacientes se repartieron en el grupo preintervención (Gpre) y postintervención (Gpos). Se recogieron todas las variables sociodemográficas, clínicas, exploratorias, analíticas y radiológicas incluidas en el PSI<sup>23</sup>, en los criterios de ingreso en la UCI del año 2007 ATS/IDSA<sup>6</sup> y en los criterios de definición de S, SG y SS según la conferencia de expertos de sepsis de 2001<sup>24</sup>. Se calculó el valor y el grado del PSI, del índice de Charlson<sup>25</sup> original y ponderado por la edad y la existencia de S, SG y SS y NACG. A estas variables se añadieron: la toma de tratamiento antimicrobiano previo (durante las 72 h antes de su consulta en el SU), el perfil del MU responsable (residente, facultativo del SU, otro especialista), la existencia de diabetes o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el número de comorbilidades (incluyendo las recogidas en el PSI más diabetes y EPOC), la solicitud de analítica indicada según la GPC (incluyendo según protocolo en cada caso hemograma, coagulación, bioquímica y gasometría), la solicitud de estudios microbiológicos adecuados según la GPC (hemocultivos, antigenuria en orina, cultivo de esputo), el registro y el valor de pulsioximetría (saturación de O<sub>2</sub>), la solicitud y valores de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), la administración y precocidad (en las primeras 4 h) del antibiótico, la elección de pauta antibiótica y posología adecuadas, el cambio de pauta antibiótica en los pacientes ingresados en las primeras 48 h o en la pauta domiciliaria en las 72 h tras el alta, la duración del tratamiento global e intravenoso, y la existencia de efectos secundarios y complicaciones. Finalmente, como variables de resultado se incluyeron: reconsulta en el SU y reingreso en los 30 días, tiempos de estabilización clínica y de estancia hospitalaria, consecución de diagnóstico microbiológico, destino inicial del paciente (alta, observación, UCE, planta, UCI o muerte en el SU) y su adecuación, reevaluación a las 24-72 h de los pacientes dados de alta, comprobación de la resolución clínica y radiológica a las 3-6 semanas y la mortalidad en los dados de alta, en los ingresados en planta y en la UCI y la global a los 30 días.

### Tamaño muestral

Se calculó que con 200 pacientes por periodo se conseguiría una precisión no menor de  $\pm 10\%$  en la estimación al 95% de confianza de la diferencia de porcentajes entre ambas fases. Además, el poder estadístico de un contraste bilateral al 5% de la diferencia entre proporciones sería al menos del 80% en caso de diferencias poblacionales a partir del 14%. Así mismo, con este tamaño muestral la probabilidad de que el intervalo de confianza al 95% de la diferencia de

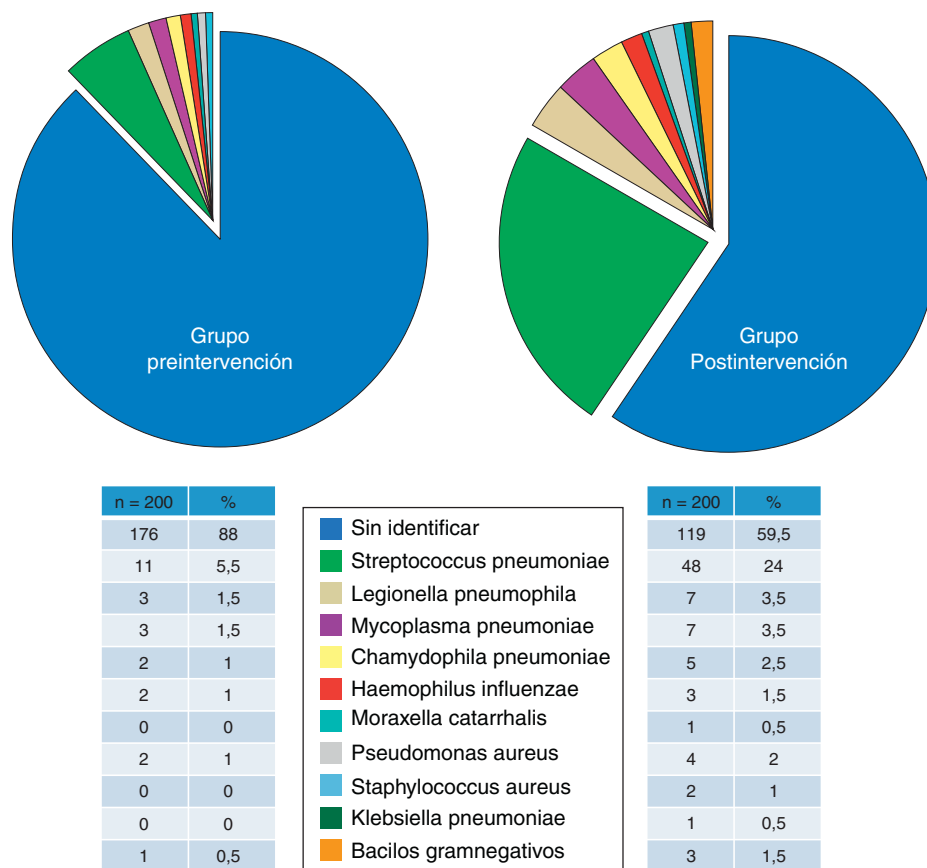


Figura 1. Diagnóstico microbiológico.

medias entre periodos no incluyera el valor cero sería igual o mayor que 0,8 para un tamaño del efecto de Cohen igual o superior a 0,2.

#### Análisis estadístico

Se utilizaron medias y sus desviaciones estándar (DE), rangos, medianas y porcentajes, según procediera, para describir las características demográficas, clínicas, evolutivas y de tratamiento de los pacientes de ambas fases. Además, para la estimación de los valores poblacionales se calcularon los límites de los intervalos de confianza al 95% (IC95%) de medias y porcentajes. La comparación de porcentajes entre fases (pre y postimplantación de la GPC) se realizó mediante la prueba chi-cuadrado o exacta de Fisher, según procediera, y la de variables de escala y ordinales, mediante la prueba t de Student y U de MannWhitney, según fueran aplicables. Además, al objeto de controlar en lo posible el sesgo de confusión, se ajustó un modelo de regresión logística no condicional, utilizando como variables dependientes la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días y como independientes la fase (pre y postimplantación de la GPC) y las características clínicas, demográficas y de tratamiento que pudieran influir sobre la mortalidad y distribuirse heterogéneamente entre fases; de esta forma, se calcularon las odds ratio (OR) de asociación ajustadas entre mortalidad y fase y sus IC95%. Con la misma finalidad de control de la confusión y mediante el ajuste de un modelo de regresión lineal múltiple, se estudió si la eventual asociación entre duración del tratamiento y el grupo se mantenía tras controlar por el destino del paciente (alta, observación, UCE, planta o UCI). Finalmente, se calculó la proporción acumulativa de pacientes que permanecían ingresados a lo largo del tiempo mediante el método de Kaplan-Meier y se comparó entre fases con la prueba Log-Rank; este análisis se repitió estratificando por grupo según PSI y por destino del paciente. El

mismo procedimiento se empleó para analizar el tiempo hasta la estabilización clínica. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 11 para Windows y se consideró como significativo un valor de  $p < 0,05$ ; todos los contrastes fueron bilaterales.

#### Resultados

Se incluyeron finalmente 200 pacientes tanto en el grupo preintervención (Gpre) como en el postintervención (Gpos) tras excluir, respectivamente, 52 y 37 pacientes en los que no se confirmó el diagnóstico de NAC durante el seguimiento de acuerdo con los códigos definidos. Del mismo modo no se incluyó a 5 y a 3 pacientes en los que hubo discrepancias entre los colaboradores al valorar la actuación en el SU.

#### Comparabilidad de los grupos

En la [tabla 2](#) se recogen las características sociodemográficas, clínicas y de gravedad, comorbilidades (y cálculo del índice de Charlson original y ponderado), y la distribución de los pacientes según la clasificación de PSI de todos los enfermos del estudio. Las diferencias entre grupos no alcanzaron el nivel nominal de significación en ninguna de las variables y, además, sus magnitudes no parecen relevantes salvo en el caso de la toma de antibióticos en las 72 h previas y los criterios de SG (9 y 7,2% respectivamente más frecuentes en el grupo Gpos). Tampoco hubo diferencias, ni significativas ni importantes, entre el Gpre y el Gpos en la presentación radiológica (incidencia de NAC multilobar o bilateral y de derrame pleural) ni en los parámetros de laboratorio o gasométricos ([tabla 3](#)). Aunque la consecución del diagnóstico microbiológico final sí tuvo diferencias significativas (12% vs 40,5%,  $p < 0,001$ ), la distribución de los patógenos encontrados ([fig. 1](#)) fue proporcional, sin mostrar diferencias relevantes ( $p = 0,22$ ).

**Tabla 2**  
Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes atendidos en el SU con NAC

Características de los pacientes (n = 400)	Grupo preprotocolo (n = 200)	Grupo posprotocolo (n = 200)	p
<b>Demográficos</b>			
Edad media en años $\pm$ DE	56,35 $\pm$ 21,59	58,10 $\pm$ 21,77	0,421
Mediana (rango)	58 (18-99)	60 (18-99)	
Sexo varón	118 (59%)	122 (61%)	0,683
Procedencia de residencia	19 (9,5%)	20 (10%)	0,866
Toma previa de AB en 72 h previas	47 (23,5%)	65 (32,5%)	0,058
<b>Comorbilidades</b>			
Neoplasia oncohematológica	13 (6,5%)	12 (6%)	0,836
Enfermedad hepática	6 (3%)	11 (5,5%)	0,215
Enfermedad cardíaca congestiva	26 (13%)	29 (14,5%)	0,663
Enfermedad cerebrovascular	17 (8,5%)	14 (7%)	0,709
Enfermedad renal	14 (7%)	14 (7%)	1
Diabetes	27 (13,5%)	33 (16,5%)	0,484
EPOC	30 (15%)	28 (38%)	0,352
Número de comorbilidades $\pm$ DE <sup>a</sup>	0,68 $\pm$ 0,80	0,77 $\pm$ 0,83	0,732
Mediana (rango)	1 (0-4)	1 (0-4)	
Índice de Charlson $\pm$ DE	1,29 $\pm$ 1,41	1,31 $\pm$ 1,31	0,662
Mediana (rango)	1 (0-6)	1 (0-6)	
Casos con IC = 0	72 (36%)	59 (29,5%)	NS
Casos con IC = 1	58 (29%)	75 (37,5%)	NS
Casos con IC $\geq$ 2	70 (35%)	66 (33%)	NS
Índice de Charlson ponderado $\pm$ DE <sup>b</sup>	2,90 $\pm$ 2,73	3,05 $\pm$ 2,66	0,578
Mediana (rango)	1 (0-10)	1 (0-10)	
Casos con IC ponderado = 0	54 (27%)	48 (24%)	NS
Casos con IC ponderado = 1	30 (15%)	30 (15%)	NS
Casos con IC ponderado = 2-5	77 (38,5%)	80 (40%)	NS
Casos con IC ponderado $\geq$ 6	39 (19,5%)	42 (21%)	NS
<b>Clínicas y de gravedad</b>			
Confusión-alteración de consciencia	22 (11,2%)	28 (14,07%)	0,283
Hipotermia (temperatura $< 35^{\circ}\text{C}$ )	14 (7,29%)	14 (7,03%)	0,922
Criterios de sepsis	126 (64,94%)	137 (68,84%)	0,412
Criterios de sepsis grave	28 (14,43%)	43 (21,60%)	0,068
Criterios de shock séptico	8 (4,12%)	11 (5,52%)	0,340
Utilización de ventilación mecánica	14 (7,21%)	22 (10,05%)	0,222
NACG	43 (21,5%)	48 (24%)	0,317
<b>PSI</b>			
Valor PSI, edad media en años $\pm$ DE	93,10 $\pm$ 46,49	100,92 $\pm$ 51,15	0,616
Mediana (rango)	85 (17-230)	92,5 (10-268)	
Distribución por grupos de PSI			0,093
PSI I	36 (18%)	38 (19%)	NS
PSI II	40 (20%)	26 (13%)	NS
PSI III	33 (16,5%)	34 (17%)	NS
PSI IV	52 (26%)	43 (21,5%)	NS
PSI V	39 (19,5%)	59 (29,5%)	0,052

AB: antibiótico; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: índice de Charlson; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; NACG: neumonía adquirida en la comunidad grave; NS: no significativo o sin muestra suficiente; PSI: *Pneumonia Severity Index*; SU: servicio de urgencias.

Los porcentajes excluyen los datos perdidos, si los hubiere.

<sup>a</sup> Incluye: neoplasia, enfermedad hepática, enfermedad cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal, diabetes y EPOC.

<sup>b</sup> Índice de Charlson ponderado por la edad (se añade un punto al valor del índice de Charlson por cada década a partir de los 50 años).

## Manejo y evolución

No hubo diferencias significativas entre Gpre y Gpos en el perfil del médico responsable en el SU (residente/facultativo del SU/otros especialistas),  $p = 0,339$ , con proporciones del 52,52-41,41-6,06% vs 54,5-42,5-3%, respectivamente.

Como se recoge en la [tabla 3](#), sí hubo diferencias significativas entre Gpre y Gpos en la solicitud de PCR y/o PCT en el SU (19,28% vs 90% respectivamente;  $p < 0,001$ ). Sin embargo (y quizá como consecuencia del mayor uso en Gpos), los niveles de PCR y de PCT fueron inferiores en el Gpos (74,82  $\pm$  18,72 vs 58,90  $\pm$  22,01 mg/dl, para PCR, y 4,89  $\pm$  11,31 vs 2,51  $\pm$  12,88 ng/ml, para PCT;  $p < 0,001$  en ambos casos). En la [tabla 3](#) puede verse también cómo las diferencias de mayor magnitud en la concentración de ambos marcadores aparecen en los grupos intermedios (II a IV) según el PSI. Al comparar las medias de PCR, de todos los pacientes del estudio, entre los subgrupos de pacientes según criterios de gravedad clínica se encontró diferencia significativa

( $p < 0,05$ ) al comparar los pacientes sin S con los que cumplían criterios de S ( $p = 0,028$ ), SG ( $p < 0,001$ ) y SS ( $p = 0,024$ ), así como entre los enfermos con S y SG ( $p = 0,011$ ), aunque no se encontraron al comparar los pacientes con SS con los que presentaron S y SG ( $p > 0,05$ ). De la misma manera, al valorar las medias de PCT se encontraron diferencias ( $p < 0,05$ ) entre los pacientes sin S con los que presentaban SG ( $p = 0,042$ ) y SS ( $p < 0,001$ ), entre los pacientes con S con los subgrupos de SG ( $p = 0,017$ ) y SS ( $p < 0,001$ ), y entre los pacientes con SG con los SS ( $p < 0,001$ ). Además, en el conjunto de pacientes se comprobó la existencia de relación ( $p < 0,05$ ) entre la solicitud de biomarcadores con la administración precoz ( $< 4$  h) del antimicrobiano en el SU (82,6% vs 48,2%), con la elección de pauta antibiótica adecuada (66,5% vs 88,5%), con la decisión acertada de destino del paciente (89,3% vs 69,8%), con la solicitud de la analítica adecuada (92,2% vs 63,5%) y con la solicitud acertada de estudios microbiológicos (86,2% vs 61,2%). En la [tabla 4](#) se muestran las asociaciones encontradas entre los niveles de biomarcadores y la consecución de diagnóstico



**Tabla 3**

Características radiológicas, gasométricas y hallazgos de laboratorio en los pacientes atendidos en el SU con el diagnóstico de NAC

Características de los pacientes (n = 400)	Grupo preprotocolo (n = 200)	Grupo posprotocolo (n = 200)	p
<b>Radiológicas y gasométricas</b>			
Infiltrado unilobar/multilobar/bilateral	141/44/15 (70,5-22-7,5%)	145/42/13 (72,5-21-6,5%)	0,885
Derrame pleural	35 (17,5%)	37 (18,5%)	0,795
pH arterial < 7,35	23 (11,5%)	25 (12,5%)	0,651
PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250	25 (13,81%)	34 (15,52%)	0,395
PO <sub>2</sub> < 60 mmHg	75 (37,5%)	82 (41%)	0,322
<b>Hallazgos de laboratorio</b>			
Urea > 64 mg/dl o Cr > 1,5 mg/dl	45 (23,43%)	55 (27,63%)	0,356
Sodio < 130 mEq/l	15 (7,81%)	22 (11,05%)	0,303
Glucemia > 250 mg/dl	22 (11,45%)	26 (13,06%)	0,628
Hematocrito < 30%	20 (10,41%)	16 (8,04%)	0,485
Leucocitosis > 12.000/mm <sup>3</sup> o > 10% cayados	114 (59,37%)	132 (66,33%)	0,174
Leucopenia < 4.000/mm <sup>3</sup>	28 (14,58%)	21 (10,55%)	0,285
Trombopenia < 100.000/mm <sup>3</sup>	27 (14,06%)	28 (14,07%)	0,998
<b>Biomarcadores</b>			
Solicitados en el SU	38 (19,28%)	180 (90%)	< 0,001
Niveles PCR (mg/l) ± DE (todos los pacientes)	74,82 ± 18,72	58,90 ± 22,01	< 0,001
PCR (mg/l) ± DE en PSI I	68	45,82 ± 24,58	0,383
PCR (mg/l) ± DE en PSI II	54,55 ± 31,34	51,02 ± 18,51	0,751
PCR (mg/l) ± DE en PSI III	69,92 ± 19,69	49,25 ± 16,06	0,004
PCR (mg/l) ± DE en PSI IV	78,69 ± 14,64	66,46 ± 18,28	0,069
PCR (mg/l) ± DE en PSI V	78,34 ± 15,06	70,04 ± 20,11	0,147
Niveles PCT (ng/ml) ± DE (todos los pacientes)	4,89 ± 11,31	2,51 ± 12,88	< 0,001
PCT (ng/ml) ± DE en PSI I	0,88	0,60 ± 0,32	0,416
PCT (ng/ml) ± DE en PSI II	3,31 ± 4,47	1,22 ± 1,47	0,079
PCT (ng/ml) ± DE en PSI III	3,63 ± 2,82	1,31 ± 1,47	0,011
PCT (ng/ml) ± DE en PSI IV	3,79 ± 4,00	1,56 ± 1,31	0,047
PCT (ng/ml) ± DE en PSI V	4,56 ± 3,65	5,16 ± 4,92	0,220

DE: desviación estándar; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PSI: *Pneumonia Severity Index*; SU: servicio de urgencias. Los porcentajes excluyen los datos perdidos, si los hubiere.

microbiológico y la mortalidad intrahospitalaria y global a los 30 días.

Existe una evidente diferencia entre el Gpre y el Gpos, en todos los casos con  $p < 0,001$ , y diferencias entre el 22 y el 60% en las variables de actuación con el antibiótico en el SU que pueden cambiar e influir en el desarrollo, la evolución y el pronóstico de los pacientes con NAC (tabla 5). La administración del antibiótico en el SU, la administración precoz en las primeras 4 h, la elección adecuada de la pauta y su posología, y la administración de antibiótico precoz y sueroterapia en los casos de SG y SS en el SU fueron mayores en el Gpos. Y por el contrario, los pacientes a los que se les cambió la pauta inicial de antibiótico tanto en planta o en UCI como en los datos de alta fue significativamente menor en el Gpos (número de casos y

porcentajes en la tabla 5). La duración del tiempo de tratamiento antibiótico total en pacientes ingresados fue mayor en el Gpre, tanto globalmente ( $11,84 \pm 3,81$  vs  $10,43 \pm 3,35$  días;  $p < 0,001$ ) como en cada uno de los grupos según el PSI (tabla 5). Lo mismo sucedió con la duración del tratamiento antibiótico intravenoso en el conjunto de pacientes ( $6,76 \pm 4,50$  días en el Gpre vs  $5,76 \pm 3,01$  días en el Gpos;  $p = 0,042$ ) y en los subgrupos según el PSI (resultados en la tabla 5). Tras ajustar por destino del paciente (alta, observación, UCE, planta, UCI o fallecimiento) y grupo según el PSI, la media de la diferencia continuó siendo superior en el Gpre para el tiempo total de utilización de antibiótico (media = 1,6; IC 95%: 1,0 a 2,3 días) y para tiempo de uso intravenoso (media = 1,4; IC 95%: 0,6 a 2,2 días).

**Tabla 4**

Relación entre niveles de biomarcadores con el diagnóstico microbiológico y la mortalidad

	Niveles PCR (mg/l) Media ± DE (p)	Niveles PCT (ng/ml) Media ± DE (p)
Hemocultivos positivos	64,78 ± 20,64	5,53 ± 12,16
Hemocultivos negativos	49,27 ± 23,82	1,77 ± 2,98
	(p < 0,001)	(p = 0,044)
Antigenuria positiva <sup>a</sup>	64,38 ± 20,53	5,49 ± 12,31
Antigenuria negativa	51,93 ± 25,05	2,29 ± 3,66
	(p = 0,001)	(p = 0,075)
Si diagnóstico microbiológico <sup>b</sup>	69,96 ± 20,49	7,12 ± 15,03
No diagnóstico microbiológico	54,83 ± 21,28	2,73 ± 4,92
	(p < 0,001)	(p = 0,003)
Si mortalidad intrahospitalaria	77,02 ± 16,35	12,44 ± 8,53
No mortalidad intrahospitalaria	64,86 ± 17,96	2,43 ± 2,31
	(p = 0,022)	(p < 0,001)
Si mortalidad global a los 30 días	72,97 ± 19,88	16,09 ± 17,48
No mortalidad global a los 30 días	59,84 ± 22,07	3,07 ± 8,59
	(p = 0,004)	(p < 0,001)

<sup>a</sup> Antigenuria positiva para neumococo en 63 casos (94%) y para *Legionella* en 4 (6%).

<sup>b</sup> Considerándose este ante aislamiento en hemocultivos, cultivo de esputo, antigenuria o por serología cuando la primera muestra se solicitó en el SU y la seroconversión durante el seguimiento.

**Tabla 5**

Factores relacionados y manejo de los antibióticos en los pacientes con NAC en el SU

Factores relacionados	Grupo preprotocolo (n = 200)	Grupo posprotocolo (n = 200)	p
<b>Administración comprobada de AB<sup>a</sup></b>	151 (76,26%)	196 (98,98%)	<0,001
<b>AB precoz<sup>b</sup> (antes de 4 h)</b>	85 (44,73%)	171 (89,06%)	<0,001
<b>Elección pauta AB adecuada<sup>b</sup></b>	119 (60,40%)	190 (95,47%)	<0,001
<b>Dosis y vías correctas<sup>a</sup></b>	112 (57,14%)	190 (95,47%)	<0,001
<b>Cambio de tratamiento AB en pacientes que ingresan<sup>c</sup></b>	59 (49,57%)	14 (10,52%)	<0,001
<b>Cambio de tratamiento AB en domicilio<sup>d</sup></b>	25 (34,72%)	3 (4,54%)	<0,001
<b>Administración de AB precoz, sueroterapia y solicitud de lactato en los pacientes con SG-SS</b>	10 (31,25%)	48 (92,30%)	<0,001
<b>Efectos secundarios atribuidos al AB<sup>e</sup></b>	18 (6,12%)	6 (3,03%)	0,011
<b>Reconsulta en el SU por efectos secundarios atribuidos al AB</b>	11 (14,86%)	3 (5%)	0,088
<b>Duración tratamiento</b>			
<i>Tiempo total tratamiento AB (días ± DE)</i>	11,84 ± 3,81	10,43 ± 3,35	<0,001
<i>Por grupo</i>			
PSI I	10,26 ± 2,14	7,45 ± 1,50	<0,001
PSI II	10,89 ± 2,03	8,77 ± 2,26	<0,001
PSI III	12,42 ± 2,23	9,85 ± 2,19	<0,001
PSI IV	13,23 ± 4,33	11,98 ± 2,61	0,103
PSI V	13,84 ± 5,63	12,39 ± 3,80	0,144
<b>Tiempo AB intravenoso en ingresados (días ± DE)</b>	6,76 ± 4,50	5,76 ± 3,01	0,042
<i>Por grupo</i>			
PSI III	4,16 ± 1,86	3,62 ± 1,93	0,377
PSI IV	7,57 ± 3,86	5,40 ± 2,49	0,002
PSI V	9,08 ± 5,00	7,30 ± 2,93	0,033

AB: antibiótico; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; SG: sepsis grave; SS: shock séptico; SU: servicio de urgencias.

Los porcentajes excluyen los datos perdidos.

<sup>a</sup> También se encuentran diferencias ( $p < 0,05$ ) entre los subgrupos según grados de PSI entre Gpre y Gpos.<sup>b</sup> También se encuentran diferencias ( $p < 0,05$ ) entre los subgrupos según grados de PSI y según grados de gravedad clínica (pacientes con sepsis, sepsis grave y shock séptico) entre Gpre y Gpos.<sup>c</sup> Incluye cualquier cambio de tipo de antimicrobiano y/o su posología en las primeras 48 h del ingreso en la unidad de corta estancia, en la planta de hospitalización o en la unidad de cuidados intensivos. Esta diferencia es más relevante ( $p < 0,05$ ) en los grupos con PSI IV y V entre el Gpre y Gpos.<sup>d</sup> Incluye cualquier cambio de tipo de antimicrobiano y su posología en las primeras 72 h por el médico de atención primaria, urgencias o en consultas externas en los pacientes dados de alta directamente o tras permanecer en observación. Esta diferencia es relevante ( $p < 0,05$ ) en los grupos con PSI I entre el Gpre y Gpos.<sup>e</sup> Incluye los relacionados en los 30 días tras el diagnóstico en el SU atribuidos al AB (vómitos, diarrea, intolerancia, hepatotoxicidad o nefrotoxicidad, reacciones alérgicas).

### Adecuación e inadecuación por grupos

En cuanto a las decisiones de los MU en relación a actuaciones concretas en torno a la asistencia (tabla 6), hubo diferencias significativas y relevantes (con  $p < 0,001$  y diferencias superiores al 25% en todos los casos) a favor del Gpos en cuanto a la solicitud adecuada de analítica y de estudios microbiológicos (hemocultivos, antigenuria, cultivo de esputo). Así mismo, mientras que en el Gpre se alcanzó el diagnóstico microbiológico en el 12% de los casos, la cifra correspondiente en el Gpos fue del 45,5% ( $p < 0,001$ ). También hubo mayor número de cambios de decisiones (pautas o destino del paciente) tras interpretar los biomarcadores en el Gpos (10,81% vs 26,11%;  $p = 0,052$ ). Finalmente, es llamativo que en el 12,56% de los pacientes del Gpre no se reflejara la saturación de  $O_2$  frente al 2% en el Gpos ( $p = 0,022$ ), siendo más evidente ( $p = 0,010$ ) al compararlo en el subgrupo de PSI I (27,8% vs 2,6%).

El alta directa desde el SU fue mayor en el Gpre, mientras que en el Gpos se decidió en más ocasiones dejar al paciente en observación y hubo mayor tasa de ingresos en la UCI desde el SU (valores en la tabla 7). El 35% de los pacientes del Gpre tuvo un destino inicial inapropiado (alta improcedente o ingreso inadecuado) por el 3,6% del Gpos ( $p < 0,001$ ) (tabla 7). También fue superior en el grupo Gpos la adecuación del destino del paciente desde el SU, juzgada según las recomendaciones del PSI y de los criterios adicionales señalados en la tabla 1 (64,5% vs 96,5%;  $p < 0,001$ ). De hecho, disminuyeron las «altas improcedentes» de los grupos PSI IV-V del 35,5% (Gpre) al 2% (Gpos) ( $p < 0,001$ ) y los ingresos o altas inadecuados de los grupos PSI I-III del 44 al 5,1% ( $p < 0,001$ ). Por otro lado, tanto la revisión del paciente a las 24-72 h del alta como la comprobación de la resolución clínica y radiológica a las 3-6 semanas fue significativamente mayor en el Gpos ( $p < 0,01$ ), mientras que el número de reconsultas en el SU tras el alta inicial fue menor en el Gpos ( $p = 0,01$ ).

### Resultados y mortalidad

En relación con los tiempos de estancia hospitalaria y de consecución de la estabilización clínica según los criterios de Halm y Teirstein<sup>26</sup>, los resultados se señalan en la tabla 7. La mediana del tiempo hasta la consecución de la estabilización clínica entre los pacientes ingresados en la UCE y planta o en observación fue significativamente superior en el Gpre (4 días; IC 95%: 3,6 a 4,4 días) que en el Gpos (3 días; IC 95%: 2,7 a 3,3 días). Tras ajustar por grupo según el PSI o por lugar de destino (alta, observación, UCE, planta o UCI), este resultado se mantuvo. Se encontraron diferencias entre el Gpre y el Gpos, siendo globalmente mayor el tiempo de estancia hospitalaria en el Gpre (8,73 ± 5,49 vs 7,59 ± 3,97 días,  $p = 0,01$ ). Tras ajustar por grupo de PSI y por destino del paciente (alta, observación, UCE, planta o UCI), la diferencia se mantuvo ( $p = 0,011$ ). De los datos encontrados derivados de la estancia hospitalaria cabe significar (fig. 2) que mientras en la primera fase el tiempo necesario para que consiguieran el alta el 50% de los pacientes ingresados en planta o UCE fue de 9 días (IC 95%: 8 a 10 días), en el Gpos la cifra correspondiente fue de 7 días (IC 95%: 6 a 8 días); así mismo, se necesitaron 8 días (IC 95%: 7-9) en el Gpre y 11 días (IC 95%: 9-13) en el Gpos para que fueran dados de alta el 75% de los pacientes. Tras controlar por grupo PSI y por lugar de ingreso, estas diferencias no se modificaron apreciablemente.

Los datos de mortalidad cruda se exponen en la tabla 8. No se encuentran diferencias significativas entre el Gpre y Gpos en relación con la mortalidad en los pacientes dados de alta (1,1% vs 0%,  $p = 1$ ) ni en los ingresados en la UCI, aunque esta fue mayor en los casos del Gpre frente al Gpos (38,5% vs 25%,  $p = 0,306$ ). Pero sí existieron en la mortalidad intrahospitalaria (20% vs 6,60%,  $p = 0,004$ ) y en la mortalidad global a los

**Tabla 6**

Factores relacionados con la adecuación de la atención de los pacientes con NAC en el SU

Variables de asistencia (n = 400)	Grupo preprotocolo (n = 200)	Grupo posprotocolo (n = 200)	p
Pulsioximetría en el SU:	25/101/7412,56-50,5-37%	4/116/802-58-40%	0,022
No realizada/SatO <sub>2</sub> > 90%/SatO <sub>2</sub> < 90%			
Cambio de decisiones en SU tras interpretar los valores de BM cuando se solicitaron <sup>a</sup>	4 (10,81%)	41 (26,11%)	0,052
Solicitud adecuada de analítica	130 (65,65%)	184 (92%)	<0,001
Solicitud adecuada de pruebas microbiológicas	117 (58,58%)	183 (91,5%)	<0,001
Solicitud de hemocultivos	98 (49,49%)	157 (78,5%)	<0,001
Solicitud de antigenuria <sup>b</sup>	94 (47,47%)	155 (77,5%)	<0,001
Solicitud de cultivo de esputo	20 (10,10%)	36 (18%)	<0,001
Consecución de diagnóstico microbiológico <sup>c</sup>	24 (12%)	81 (40,5%)	<0,001

BM: biomarcadores; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; SU: servicio de urgencias.

Los porcentajes excluyen los datos perdidos.

<sup>a</sup> Se consideró cuando este hecho quedó reflejado en la historia clínica.<sup>b</sup> Solicitud de antígeno de neumococo y si este fue negativo y/o hubo sospecha epidemiológica de *Legionella*.<sup>c</sup> Por cultivo de esputo, hemocultivos, antigenuria y tras diagnóstico serológico final si se solicitó en el SU la primera muestra.**Tabla 7**

Factores indicadores de evolución y destino de los pacientes diagnosticados de NAC en el SU

Variables de destino y evolución (n = 400)	Grupo preprotocolo (n = 200)	Grupo posprotocolo (n = 200)	p
<b>Destino inicial del paciente desde el SU</b>			0,001
Alta	73 (36,5%)	39 (19,5%)	<0,001
Observación y alta	18 (9%)	32 (16%)	0,033
UCE	24 (12%)	27 (13,5%)	NS
Planta de hospitalización	73 (36,5%)	75 (37,5%)	NS
UCI	12 (6%)	24 (12%)	0,020
Muerte en el SU	0 (0%)	3 (1,5%)	NS
<b>Destino adecuado del paciente según PSI y criterios adicionales<sup>a,b</sup></b>	129 (64,5%)	190 (96,5%)	<0,001
Decisión adecuada grupo PSI IV-V	68 (74,4%)	97 (98%)	<0,001
Decisión adecuada grupo PSI I-III	61 (56%)	93 (94,9%)	<0,001
<b>Revisión del paciente a las 24-72 h</b>	39 (69,64%)	63 (95,45%)	<0,001
<b>Comprobación resolución a las 3-6 semanas</b>	87 (62,6%)	164 (91,6%)	0,001
<b>Reconsulta en el SU en los 30 días tras el alta motivado por la NAC</b>	22 (28,57%)	3 (4,5%)	0,01
<b>Ingreso tras la reconsulta del paciente</b>	13 (63,63%)	2 (66,66%)	0,180
<b>Tiempos en hospitalización (n = 400)</b>			
Estancia en días ± DE	8,73 ± 5,49	7,59 ± 3,97	0,01
Días ± DE por grupo PSI			
PSI I	1,60 ± 0,89	1,50 ± 0,70	0,895
PSI II	3,10 ± 2,33	4,60 ± 3,30	0,256
PSI III	6,15 ± 2,92	4,62 ± 2,35	0,072
PSI IV	10,06 ± 4,81	7,57 ± 3,56	0,007
PSI V	10,97 ± 6,10	9,46 ± 3,77	0,149
Estabilización, días ± DE <sup>c</sup>	3,45 ± 1,40	3,08 ± 1,41	0,027
Días ± DE por grupo PSI			
PSI I	2,40 ± 1,04	1,94 ± 0,62	0,053
PSI II	2,64 ± 1,02	2,28 ± 0,89	0,178
PSI III	3,24 ± 0,87	2,50 ± 0,84	0,002
PSI IV	4,31 ± 1,32	3,48 ± 1,06	0,003
PSI V	4,92 ± 1,03	4,61 ± 1,40	0,459

AB: antibiótico; IC: intervalo de confianza; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; NS: no significativo o no procedente; OR: odds ratio; SG: sepsis grave; SS: shock séptico; SU: servicio de urgencias; UCE: unidad de corta estancia; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Los porcentajes excluyen los datos perdidos.

<sup>a</sup> Se tienen en cuenta además del PSI y los criterios adicionales reflejados en la [tabla 1](#), la valoración o juicio clínico argumentado del médico de urgencias.<sup>b</sup> También se encuentran diferencias ( $p < 0,05$ ) entre todos los subgrupos según grados de PSI entre Gpre y Gpos.<sup>c</sup> Según criterios de Halm y Teirstein<sup>26</sup>: frecuencia cardíaca < 100 lpm, frecuencia respiratoria < 24 rpm, temperatura < 37,2 °C, presión arterial sistólica > 90 mmHg, saturación O<sub>2</sub> > 90%, buen nivel de consciencia y tolerancia a la vía oral.

30 días (15% vs 8,5%,  $p = 0,044$ ). Los resultados en función del grupo de PSI se reflejan en la [tabla 8](#). Además se encontró que la elección de la pauta incorrecta de antibiótico en el SU frente a la correcta se relacionó tanto con la mortalidad intrahospitalaria ( $p = 0,004$ ) como con la mortalidad global a los 30 días ( $p = 0,008$ ). Por otro lado, la administración precoz del antibiótico en el SU se relacionó

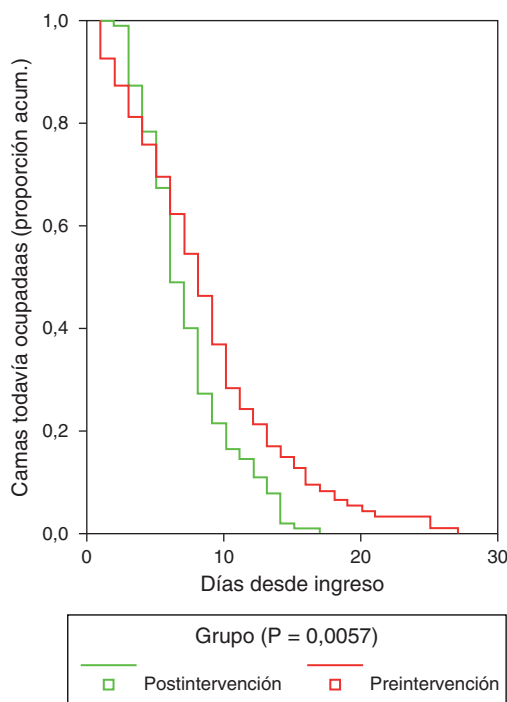
con una menor mortalidad global a los 30 días (31,7% vs 15,3%, con  $p = 0,068$ ). Finalmente, al comparar entre el Gpre y Gpos la mortalidad intrahospitalaria controlada por las covariables relacionadas (edad, número de comorbilidades, índice de Charlson, grupo PSI y existencia de criterios de S, SG o SS) se mantuvo la diferencia significativa, con  $p = 0,002$  y OR: 0,191 (IC 95%: 0,067-0,545). Y de la

**Tabla 8**

Mortalidad de los pacientes con NAC tras ser vistos en el en el SU

Mortalidad (n = 400)	Grupo preprotocolo (n = 200)	Grupo posprotocolo (n = 200)	p
<b>Mortalidad en los dados de alta</b>	1 (1,1%)	0 (0%)	1
Según grupo PSI:			
I	0%	0%	NS
II	0%	0%	NS
III	0%	0%	NS
IV	0%	0%	NS
V	33%	0%	NS
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>	20 (20%)	7 (6,60%)	0,004
Según grupo PSI:			
I	0%	0%	NS
II	10%	0%	NS
III	0%	0%	NS
IV	12,8%	2,6%	0,022
V	45,2%	14,6%	0,007
<b>Mortalidad en ingresados en la UCI</b>	5 (38,5%)	6 (25%)	0,306
Según grupo PSI:			
I	0%	0%	NS
II	0%	0%	NS
III	0%	100%	NS
IV	28,6%	0%	0,470
V	60%	33,3%	0,343
<b>Mortalidad global a los 30 días</b>	30 (15%)	17 (8,5%)	0,044
Según grupo PSI:			
I	0%	0%	NS
II	2,5%	0%	NS
III	0%	0%	NS
IV	17,3%	2,3%	0,020
V	51,3%	27,1%	0,019

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; NS: no significativo o no procedente por falta de muestra; PSI: *Pneumonia Severity Index*; SU: servicio de urgencias; UCI: unidad de cuidados intensivos.

**Figura 2.** Distribución de las altas y liberación de camas (Kaplan Meier).

misma forma para la mortalidad global a los 30 días ajustada por las covariables relacionadas (edad, número de comorbilidades, índice de Charlson, grupo PSI y existencia de criterios de S, SG o SS) también se encontró la persistencia de diferencias, con  $p = 0,001$  y OR: 0,270 (IC 95%: 0,123-0,590).

## Discusión

La implementación de una GPC en un SU que incluya biomarcadores de inflamación e infección puede convertirse en una eficaz herramienta para, en primer lugar, disminuir la variabilidad de las decisiones más importantes que debe tomar el médico al atender a un paciente con NAC, como son la solicitud de estudios analíticos y microbiológicos, la administración del tratamiento adecuado precoz y la decisión de alta-ingreso (el cuándo) y el lugar apropiado (el dónde). Y, en segundo lugar, para mejorar la mortalidad global del proceso, disminuir la incidencia de altas improcedentes e ingresos inadecuados (y sus consecuencias) y reducir el tiempo necesario para conseguir la estabilización clínica y, por consiguiente, disminuir la estancia hospitalaria. Podemos decir que nuestra intervención resultó efectiva para el paciente y eficiente para el sistema al encontrar en todos los indicadores comentados un cambio positivo significativo entre el Gpre y el Gpos o, al menos, con cierta magnitud de sus efectos, reforzando lo publicado anteriormente<sup>17</sup>. En este sentido coincidimos con Capelastegui et al.<sup>13</sup>, que en un estudio pionero, tras implantar una GPC en su hospital, publicaron una reducción de los tiempos de tratamiento antibiótico (global 1,5 días e intravenoso 1,3 días), de la estancia hospitalaria (1,8 días) y de la inadecuación de la pauta antibiótica elegida (del 28,6 al 11,8%). Además, también encontraron una reducción de la mortalidad intrahospitalaria (OR: 2,46; IC 95%: 1,37-4,41) y de la global a los 30 días (OR: 2,14; IC 95%: 1,23-3,72). Son resultados muy similares a los nuestros, aunque hay que señalar 2 aspectos fundamentales diferenciales del estudio de Capelastegui et al.: contaron con un grupo control externo de otros centros y solo se incluyó a los pacientes ingresados. Blasi et al.<sup>14</sup> demostraron en un estudio italiano sobre pacientes hospitalizados, con porcentajes y valores muy superponibles a los nuestros, que si bien el seguimiento de la GPC para la NAC de sus médicos era muy escaso (33%), como ocurría en nuestro SU, la eficacia de la misma



fue evidente al reducir la mortalidad (OR: 0,77; IC 95%: 0,51-0,98) y al aumentar la elección adecuada de la pauta antibiótica, hecho que se identificó como uno de los factores más relevantes relacionados con la reducción de la mortalidad (del 9,1 al 5,7%). En nuestro estudio también encontramos que la elección de la pauta incorrecta de antibiótico en el SU se relacionó tanto con la mortalidad intrahospitalaria ( $p=0,004$ ) como con la global a los 30 días ( $p=0,008$ ). Por otro lado, la administración precoz del antibiótico en el SU, aunque se relaciona con una menor mortalidad tanto intrahospitalaria como global a los 30 días (31,7% vs 15,3%), no lo hace con significación estadística pero tiene un efecto marcado. Dambrava et al.<sup>27</sup>, en un estudio de 780 pacientes hospitalizados con NAC comprobaron que existían diferencias entre la mortalidad según hubiera o no adherencia al antibiótico recomendado por la GPC utilizada en su centro (3% vs 10,6%); esta reducción es proporcionalmente comparable a la que nosotros hemos podido observar (8,5% vs 15%). Estos datos nos reafirman la importancia de administrar de forma precoz el antibiótico adecuado en el pronóstico de la NAC como nos indican las propias GPC<sup>1,2,6,12</sup>. Más allá de estas afirmaciones, Dean et al.<sup>16</sup> llegaron a «cuantificar» el impacto de la implantación de una GPC para el manejo de la NAC, de forma que comunicaron que un incremento del 10% de uso de GPC entre los médicos se asoció con un descenso de la mortalidad (OR: 0,92; IC 95%: 0,87-0,98,  $p=0,007$ ), por lo que aunque solo una parte de los médicos se sumen al seguimiento de la GPC, el impacto beneficioso de la misma se conseguirá y el esfuerzo de la intervención estará compensado. Queda por dilucidar el efecto positivo de la aplicación de las GPC en la mortalidad a largo plazo, ya que hasta el momento se sabe que los pacientes ingresados por NAC tras 1-5 años presentan una mortalidad mayor de la esperada y frecuentes complicaciones cardiovasculares graves<sup>28</sup>, y que diversos marcadores biológicos relacionados con la inflamación y con la patología vascular están elevados en los pacientes con NAC con peor pronóstico a corto y a largo plazo<sup>29-33</sup>. Precisamente la inclusión de los biomarcadores (PCR y PCT) como elementos complementarios a las escalas pronósticas de gravedad (PSI y/o CURB-65)<sup>8,30</sup>, como predictores de bacteriemia<sup>34</sup> y de mortalidad<sup>30-32</sup> en la NAC e incluso para predecir etiología bacteriana<sup>35</sup>, cada día es más habitual en los SU. En nuestro estudio incluimos de forma arbitraria un valor de PCT > 1 ng/ml como criterio adicional de necesidad de ingreso (o al menos de seguimiento en observación), extracción de hemocultivos y administración precoz de antibiótico, debido a la probabilidad de bacteriemia y progresión a SG o SS que tendrían los pacientes según las recomendaciones de distintos autores<sup>29,34</sup>. Los resultados de nuestro estudio confirmaron que los valores elevados de los biomarcadores (y especialmente la PCT) se asociaron con el hallazgo de bacteriemia, con encontrar antigenuria positiva y/o diagnóstico microbiológico confirmado y con la mortalidad, siendo significativamente mayores ( $p<0,05$ ) cuando la PCT es superior a 2 ng/ml. Por ello, y de acuerdo con otros autores<sup>29,34</sup>, pensamos que estaría indicado en un enfermo con NAC y con PCT > 0,5 ng/ml valorar la extracción de hemocultivos, la administración del antibiótico de forma precoz y tener este dato en consideración al realizar la valoración pronóstica con el PSI o CURB-65.

La decisión de ingresar o no al paciente determinará tanto la solitud de estudios complementarios como el tipo de tratamiento y, por consiguiente, el pronóstico y la evolución del paciente, según esta haya sido o no acertada. Por ello es fundamental disminuir las altas improcedentes y los ingresos no justificados. Es conocido que la implantación rutinaria en un SU de una GPC que incorpore el PSI origina una disminución del porcentaje de ingresos no justificados, además de una mayor adecuación del lugar de tratamiento (ambulatorio u hospitalario) y de la adecuación y precocidad del tratamiento antibiótico<sup>18,36</sup>. La variabilidad del porcentaje de ingresos entre distintos centros y médicos es muy grande<sup>3,4</sup> cuando

no se sigue una GPC, e incluso cuando la adherencia es alta, ante la existencia de criterios o razones no contempladas en el PSI. Aujesky et al.<sup>20</sup>, en un estudio realizado en 12 SU con alto seguimiento de una GPC con la escala PSI, encontraron que el 37,4% de los pacientes con PSI I-III fueron ingresados y el 3,2% de los casos con PSI IV-V fueron dados de alta. En este sentido, Labarere et al.<sup>37</sup> también observaron que el 44,7% de los pacientes de bajo riesgo (PSI I-III) eran ingresados, y de estos el 20% no tenían justificación o algún criterio para haberlo hecho. En otro estudio reciente<sup>38</sup>, para valorar la adecuación de los ingresos hospitalarios por NAC, se comprobó una menor proporción de ingresos inadecuados (6,07%) en el grupo de bajo riesgo (PSI I-III) pero una gran proporción de altas improcedentes (según el PSI y criterios adicionales) que llegó al 32,89%. En nuestro estudio la elección de destino inicial inadecuado disminuyó significativamente en el Gpos (del 35,5 al 3,5%,  $p<0,001$ ). Para los pacientes con PSI I-III observamos, como en el estudio de Hinojosa Mena-Bernal et al.<sup>38</sup>, que la inadecuación se debió en su mayoría a las altas improcedentes (al existir alguno de los criterios adicionales comentados en la [tabla 1](#) que no se tuvieron en consideración) más que a ingresos inapropiados de pacientes con PSI I-III. Es decir, que se producía una infraestimación de la necesidad de ingreso desde el SU. Pensamos que la mejora de la adecuación de la decisión de alta o ingreso en nuestro estudio se debió a varios factores: el alta directa desde el SU fue mayor en el Gpre (36,5% vs 19,5%,  $p<0,001$ ), en el Gpos se decidió en más ocasiones dejar al paciente en observación (9% vs 16%,  $p=0,033$ ) y la existencia de PCT > 1 ng/ml fue el criterio que cambió la decisión de alta a ingreso en el 26% de los pacientes con PSI I-III (al asumir una importante respuesta inflamatoria, probabilidad de bacteriemia elevada o existencia de criterios de S).

La implantación de la GPC también tiene implicaciones para el sistema. Además de evitar ingresos innecesarios y sus costes derivados<sup>9</sup>, se consigue una reducción de la estancia hospitalaria y del tiempo de tratamiento antibiótico<sup>13</sup>, como comprobamos también en nuestro estudio (1,14 y 1,41 días, respectivamente). Otro dato aportado por nuestro trabajo es la reducción del tiempo de estabilización clínica (0,37 días), que como hemos visto se relaciona con la administración precoz del antibiótico en el SU y con la liberación de camas hospitalarias más rápida, lo que para los nuevos pacientes con NAC que esperan para ingresar en nuestros SU frecuentemente saturados resultará también beneficioso<sup>39</sup>.

Aunque son varias las debilidades del estudio, creemos que este refleja fielmente el cambio de manejo y la mejora de la atención global al paciente con NAC en nuestro SU. Pero hay que señalar como limitaciones del mismo su carácter unicéntrico y no tener un grupo comparador externo, y que la muestra en determinadas comparaciones realizadas resultó escasa, sobre todo cuando se trataba de establecer comparaciones entre subgrupos según el PSI o de gravedad clínica (S-SG-SS). También hay que considerar que los MU en los 2 grupos no fueron los mismos (existió un cambio estimado del 40% entre residentes y plantilla propia), por lo que podría producirse un sesgo según la experiencia y la adherencia a la GPC de unos y otros. Tampoco el periodo de recogida de casos fue un año natural para ambos grupos (lo que eliminaría una posible variación etiológica según la estacionalidad), aunque, como hemos visto, no hubo diferencias significativas en los diagnósticos encontrados. Y aunque la GPC tenía los mismos criterios para todos, la valoración de todos los puntos por 2 colaboradores externos independientes (pese a que se excluyeron los casos en los que existían discrepancias) puede incluir siempre algún componente subjetivo. Por otro lado, el estudio no recoge el tiempo de evolución de la clínica de la NAC, lo que podía ser un factor que modificase algunos valores y la interpretación de los biomarcadores. A pesar de estas limitaciones, creemos que este estudio puede servir de referencia y ejemplo de cómo mejorar la atención para el conjunto de los pacientes que acuden al SU con NAC y, quizás, favorecer que quienes no lo hacen superen las barreras que llevan a los clínicos a no adherirse a las

GPC<sup>40,41</sup>. Para futuras investigaciones queda la pregunta de si el efecto positivo tras la implantación de la GPC perdurará o serán necesarias nuevas intervenciones y reforzar la misma<sup>15</sup>.

En conclusión, la implementación de la GPC SEMES-SEPAR de 2008, que recomienda el uso del PSI y los biomarcadores, mejoró de forma significativa el proceso asistencial de la NAC en nuestro SU, siendo beneficiosa para los enfermos y para el sistema al lograr disminuir la mortalidad intrahospitalaria y global a los 30 días consiguiendo una mayor adecuación de las decisiones de destino del paciente, de la solicitud de estudios indicados y de la administración del tratamiento antibiótico precoz y adecuado. Todo ello disminuyendo el tiempo necesario para la estabilización clínica del paciente y el de estancia hospitalaria.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A Sancho Rodríguez Villar y a los Servicios de Admisión-Documentación y Microbiología del Complejo Hospitalario de Toledo por su ayuda en la recogida de datos y en la elaboración de este manuscrito. A todos los médicos que con su adhesión voluntaria a la GPC hicieron posible este estudio.

## Bibliografía

- Julián-Jiménez A, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya MS, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. Monografías de Emergencias. 2009;3: 1-21.
- Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2010;46: 543-58.
- Menéndez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:757-62.
- Labarere J, Stone RA, Obrosky DS, Yealy DM, Meehan TP, Fine MJ, et al. Comparison of outcomes for low-risk outpatients and inpatients with pneumonia. A propensity-adjusted analysis. Chest. 2007;131:480-8.
- Julián-Jiménez A. ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? Emergencias. 2011;23:161-3.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell D, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007;44 Suppl 2:S27-72.
- Rodríguez de Castro F. Influencia de la especialidad en el manejo de la neumonía hospitalizada. Arch Bronconeumol. 2005;41:297-9.
- Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Candel González FJ. ¿Cuándo, dónde y cómo ingresar al paciente con neumonía adquirida en la comunidad? Rev Clin Esp. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2012.02.006>.
- González-Moraleja J, Sesma P, González C, López ME, García FJ, Álvarez-Sala JL. ¿Cuál es el coste de las neumonías que ingresamos inadecuadamente? Arch Bronconeumol. 1999;35:312-6.
- Ewig S, Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency: time for an aggressive intervention to lower mortality. Eur Respir J. 2011;38:253-60.
- Jiménez Fábrega X, Espila Etxeberria JL, Gallardo Meno J. Códigos de activación: pasado, presente y futuro en España. Emergencias. 2011;23:311-8.
- González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.01.025>.
- Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Ortega M, Idoiaga I, et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design. Clin Infect Dis. 2004;39:955-63.
- Blasi F, Iori I, Bulfoni A, Corrao S, Costantino S, Legnani D. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments? Eur Respir J. 2008;32:902-10.
- Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Sañudo C, Bilbao A. Evaluación de la práctica clínica en los pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad durante un periodo de 4 años. Arch Bronconeumol. 2006;42:283-9.
- Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, Silver MP, Snow GL, Hale D. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. Chest. 2006;130:794-9.
- Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Laín N. ¿Es posible mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias? Arch Bronconeumol. 2010;46:445-50.
- Delgado M, Álvarez MM, Carrascosa I, Rodríguez-Velasco M, Barrios JL, Canut A. Uso rutinario del Pneumonia Severity Index en el servicio de urgencias: efecto sobre indicadores de proceso y resultado en neumonía adquirida en la comunidad. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.04.012>.
- Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA. 1999;282:1458-65.
- Aujesky D, McCausland JB, Whittle J, Scott D, Yealy DM, Fine MJ. Reasons why emergency department providers do not rely on the Pneumonia Severity Index to determine the initial site of treatment for patients with pneumonia. Clin Infect Dis. 2009;49:e100-8.
- Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR-SEPAR). Arch Bronconeumol. 2005;41:272-89.
- Julián-Jiménez A, Menéndez Villanueva R, Aspa Marco FJ, Candel González FJ, Dorca Sagatal J, González del Castillo J. Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Madrid: Edicomplet; 2008 [consultado 23 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.infurgsemes.org/noticias/archivos/9508243085512473.pdf>
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336:243-50.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. 2003;29:530-8.
- Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis. 1987;40:373-83.
- Halm EA, Teirstein AS. Management of community acquired pneumonia. N Engl J Med. 2002;347:2039-45.
- Dambrava PG, Torres A, Vallés X, Mensa J, Marcos MA, Peñarroya G, et al. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. Eur Respir J. 2008;32:892-901.
- Aspa J. Neumonía adquirida en la comunidad, el futuro en el presente: complicaciones cardiovasculares y vacunas conjugadas. Arch Bronconeumol. 2012;48:347-8.
- Tudela P, Prat C, Lacombe A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. Emergencias. 2012;24:348-56.
- Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. Thorax. 2009;64:587-91.
- Lacombe A, Rodríguez N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Andreo F, Ramírez A, et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31:825-33.
- Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Crit Care. 2010;14:203.
- Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? Emergencias. 2012;24:343-5.
- Müller F, Christ-Crain M, Breggenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. Chest. 2010;138:121-9.
- Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SS, Leung W, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007;59:131-6.
- Renaud B, Coma E, Labarere J, Hayon J, Roy PM, Boureaux H, et al. Routine use of the pneumonia severity index for guiding the site-of-treatment decision of patients with pneumonia in the emergency department: a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. Clin Infect Dis. 2007;44: 41-9.
- Labarere J, Stone RA, Obrosky DS, Yealy DM, Meehan TP, Auble TE, et al. Factors associated with the hospitalization of low-risk patients with community acquired pneumonia in a cluster-randomized trial. J Gen Intern Med. 2006;21: 745-52.
- Hinojosa Mena-Bernal J, Hinojosa Mena-Bernal C, González Sarmiento E, Almaraz Gómez A, Martín Santos S, Zapatero Gaviria A. Adecuación de los ingresos y de la asistencia facilitada a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Rev Clin Esp. 2011;211:179-86.
- Flores CR. La saturación de los servicios de urgencias: una llamada a la unidad. Emergencias. 2011;23:59-64.
- Llorens P, Murcia-Zaragoza J, Sánchez-Payá J, Laghzaoui F, Reus S, Carratala-Perales JM, et al. Evaluación de un modelo multidisciplinar de hospitalización alternativa a la hospitalización convencional en la neumonía adquirida en la comunidad. Emergencias. 2011;23:167-74.
- Lugtenberg M, Zegers-van Schaick JM, Westert GP, Burgers JS. Why don't physicians adhere to guideline recommendations in practice? An analysis of barriers among Dutch general practitioners. Implement Sci. 2009;4:54.



# Intervenciones para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad desde el servicio de urgencias

AGUSTÍN JULIÁN-JIMÉNEZ<sup>1</sup>, RAQUEL PAREJO MIGUEZ<sup>2</sup>, RAFAEL CUENA BOY<sup>3</sup>,  
MARÍA JOSÉ PALOMO DE LOS REYES<sup>1</sup>, NATIVIDAD LAÍN TERÉS<sup>1</sup>, AGUSTÍN LOZANO ANCÍN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España. <sup>2</sup>Centro de Salud Pedro Fuente de Bargas, Toledo, España. <sup>3</sup>Farmacología Clínica, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España.

## CORRESPONDENCIA:

Agustín Julián Jiménez  
Servicio de Urgencias  
Hospital Virgen de la Salud  
Avda. Barber, 30  
45004 Toledo, España  
E-mail: agustinj@sescam.jccm.es

## FECHA DE RECEPCIÓN:

17-3-2013

## FECHA DE ACEPTACIÓN:

29-4-2013

## CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

## AGRADECIMIENTOS:

A los servicios de admisión-documentación y microbiología del Complejo Hospitalario de Toledo por su ayuda en la recogida de datos y elaboración del manuscrito. A todos los médicos que con su adhesión a las guías hicieron posible el estudio y mejoraron la asistencia a los pacientes con neumonía.

**Objetivos:** Determinar el impacto de distintas intervenciones consistentes en la implantación de una guía de práctica clínica (GPC) en el proceso asistencial de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en un servicio de urgencias (SU), analizar y comparar las decisiones de manejo (alta o ingreso, adecuación y precocidad de la antibioterapia, solicitud de estudios complementarios), los resultados de evolución (tiempo de estabilización clínica, tiempo de estancia hospitalaria, reconsultas en el SU) y la mortalidad, antes y después de las intervenciones y a lo largo de 5 años.

**Métodos:** Estudio prospectivo pre y postintervención realizado desde el 1 enero de 2008 al 31 julio de 2012 en cuatro fases (se evaluaron dos periodos pre-implantación y dos periodos post-implantación de las GPC).

**Resultados:** En los grupos tras la implantación de las GPC y al final del estudio se logró reducir el tiempo hasta la estabilización clínica (0,54 días,  $p < 0,001$ ), la estancia hospitalaria (2,25 días,  $p < 0,001$ ) y la mortalidad intrahospitalaria (de 20% a 4,3%,  $p < 0,001$ ) y la global a los 30 días (de 15% a 5,5%,  $p = 0,003$ ), con un aumento de la administración adecuada y precoz del antibiótico ( $p < 0,001$ ) y una disminución del tiempo de tratamiento antibiótico total (2,25 días,  $p < 0,001$ ) e intravenoso (1,96 días,  $p < 0,001$ ). El uso del *Pneumonia Severity Index* (PSI) y los biomarcadores ayudaron a mejorar la adecuación de la decisión alta o ingreso ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** Tras cada implementación de una GPC con el uso del PSI y los biomarcadores se mejoró de forma significativa todo el proceso asistencial en urgencias de la NAC. [Emergencias 2013;25:379-392]

**Palabras clave:** Neumonía adquirida en la comunidad. Servicio de Urgencias. Guía práctica clínica. Biomarcadores. Procalcitonina. *Pneumonia Severity Index*. Antibiótico. Mortalidad.

## Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) supone la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en nuestro entorno (8-14% de los casos) y representa la primera causa de sepsis graves (SG) y *shock* séptico (SS) en los servicios de urgencias (SU)<sup>1-3</sup>. En España su incidencia está en torno a los 2-5 casos/1.000 habitantes/año (15-35 casos/1.000 habitantes/año en épocas de epidemia viral, mayores de 65 años

y en enfermos crónicos o con hábitos tóxicos)<sup>3-5</sup>. El 75% de todas las NAC confirmadas radiológicamente son atendidas en algún momento de su evolución en los SU, lo que nos señala el papel transcendental del *urgenciólogo* en el manejo inicial de estos procesos, que marcará su evolución y morbilidad<sup>1,3,6</sup>. Por otro lado, se ha comprobado que existe una gran variabilidad en el abordaje y manejo de todos los aspectos diagnóstico-terapéuticos de los pacientes con NAC entre distintos centros y entre los clínicos de un mismo

centro<sup>7,8</sup>, y que la aplicación o implantación de una guía de práctica clínica (GPC) mejora la atención, el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con NAC<sup>5,9,10</sup>. El *urgenciólogo* debe tomar en poco tiempo decisiones tan importantes como determinar cuándo y dónde debe ingresar el paciente con NAC y qué cuidados precisan estos enfermos. La adecuación o no de estas decisiones condiciona tanto el pronóstico del paciente como la solicitud de pruebas de laboratorio y estudios microbiológicos, la elección de la pauta antimicrobiana y el uso de recursos sociosanitarios<sup>5,11</sup>. Junto a la decisión de destino del paciente, la administración precoz de la pauta antimicrobiana adecuada y de las medidas de soporte hemodinámico y respiratorio necesarias constituyen los factores más determinantes en la evolución y mortalidad de los pacientes con NAC<sup>12,13</sup>. En nuestra experiencia<sup>5,14</sup>, como en la de otros autores<sup>9,10,15,16</sup>, la implantación de una GPC constituye en la principal herramienta para disminuir la variabilidad clínica y mejorar el manejo del proceso de la NAC. Pero, ¿cuánto tiempo dura el efecto beneficioso tras la implantación de la GPC? ¿es igual de beneficiosa para todos los pacientes independientemente de su nivel de gravedad o si son o no ingresados? Tras un estudio preliminar durante el año 2008 en nuestro SU pudimos comprobar que existía una gran variabilidad clínica con una adherencia muy escasa a la GPC recomendada<sup>17</sup>. Ese año se publicó el documento "Manejo de la NAC en los SU"<sup>18</sup> elaborado por un grupo de trabajo compuesto por miembros de la SEMES (Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) y la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) con el objetivo de servir para los *urgenciólogos* como GPC de la NAC y así disminuir la variabilidad clínica y mejorar el manejo integral de la NAC desde los SU<sup>1</sup>. Tres años después (2011)<sup>19</sup>, se actualizó dicho documento por el grupo de infecciones de SEMES (INFURG-SEMES) según las nuevas recomendaciones nacionales<sup>4</sup> e internacionales<sup>12</sup>, adaptándolo a los SU españoles. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar a lo largo de cinco años el impacto de las intervenciones, con la implementación de las GPC comentadas (SEMES-SEPAR 2008 e INFURG-SEMES 2011), en el proceso asistencial de la NAC, comparar los indicadores de manejo (alta o ingreso, adecuación y precocidad de la antibioterapia, solicitud de estudios complementarios) y de resultados (tiempo de estancia hospitalaria y estabilización clínica, mortalidad, reconsultas en el SU, etc.) antes y después de cada intervención y desde el inicio, año 2008, al término del estudio, año 2012.

## Método

Estudio observacional, simple ciego y con seguimiento prospectivo pre y postintervención de los pacientes en cuatro fases o grupos (G1, G2, G3 y G4): antes y después de dos intervenciones a lo largo de los cinco años, consistentes en la implantación y/o recuerdo de las GPC "Manejo de la NAC en los SU" (SEMES-SEPAR 2008<sup>18</sup> e INFURG-SEMES 2011<sup>19</sup>) junto con sesiones formativas sobre ellas a todos los *urgenciólogos* y residentes del centro, tal y como se describe más adelante. El estudio siguió la misma metodología y desarrollo que otro anterior<sup>5</sup> realizado sólo con los grupos G1 y G2 con la idea que sirviera de validación y complemento al mismo.

Fue realizado en el Complejo Hospitalario de Toledo, un centro de tercer nivel de 786 camas con un área de referencia de 437.000 personas. El SU disponía de un área de medicina interna atendida por *urgenciólogos* de plantilla propia y residentes de distintas especialidades médicas. Durante los años 2008-2012 se valoraron de media 416-446 urgencias/día y la incidencia de la NAC en pacientes con 15 o más años supuso del 0,62%-0,98% de todos los enfermos vistos en el SU (3,21-4,12 casos/1.000 habitantes/año, respectivamente). Los pacientes con NAC podían ser dados de alta desde el SU (incluía a los que permanecieron en observación hasta 24 horas), ingresar en la unidad de cuidados intensivos (UCI), en la unidad de corta estancia (UCE) cuando se preveía una estancia menor a 72 horas, en planta de neumología, de medicina interna o geriatría y, en menor medida, en otros servicios con especialistas de guardia propios las 24 horas (como nefrología y onco-hematología). El *urgenciólogo* determinaba la decisión de ingreso y el servicio de destino inicial, salvo en el caso de la UCI. El alta desde el SU la determinaba el *urgenciólogo* derivando al paciente a su médico de atención primaria (AP) o a algún especialista según las particularidades de cada paciente. Desde la UCE y la planta de hospitalización convencional normalmente se citaba al paciente en consultas externas de los propios especialistas (medicina interna, neumología, geriatría, etc.).

El periodo del estudio y la población estudiada se realizó con dos colaboradores independientes, *urgenciólogos* con experiencia que participaron en la elaboración de las GPC, y sin conocimiento del resto de médicos. Durante todo el estudio valoraron la elegibilidad inicial de los casos que acudieron al SU desde el 1 de enero de 2008 al 31 de julio de 2012, hasta incluir de forma consecutiva 200 pacientes en cada fase o grupo (G): G1 o



preintervención del 1-1-2008 hasta el 30-9-2008; G2 o postintervención del 4-10-2008 hasta 1-8-2009 (desde el 2-8-2009 hasta 1-1-2011 no se incluyeron pacientes periodo de lavado tras la primera intervención que además coincidió con la pandemia de gripe A H1N1); G3 o previo a la 2ª intervención del 2-1-2011 hasta 15-9-2011; y G4 o posterior a la 2ª intervención del 29-11-2011 hasta 31-7-2012. Para ser incluidos los pacientes debían cumplir los siguientes criterios: tener una edad igual o superior a 15 años y ser diagnosticados de NAC (definida por la existencia de una clínica aguda compatible de tos, disnea, fiebre, dolor torácico pleurítico, alteración del nivel de consciencia, etc., y su demostración radiológica con presencia de infiltrado/s pulmonar/es no conocidos) en el SU por sus médicos responsables. Se excluyeron los pacientes inmunodeprimidos (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, trasplante de víscera sólida, esplenectomía, tratados con 10 mg o más de prednisona al día o equivalentes durante más de 30 días, o tratados con otros agentes inmunodepresores) y los pacientes hospitalizados en los 14 días previos. Los dos colaboradores se encargaron también, de forma ciega para el resto de médicos, de valorar la elegibilidad definitiva, retirando a los pacientes en los que sus médicos responsables no mantuvieron a los 30 días el diagnóstico final de NAC (códigos 481, 482, 483, 485, 486 y 507 de la clasificación internacional de enfermedades 9ª revisión modificación clínica –CIE-9-MC–), y a los que recibieron un diagnóstico final de tuberculosis, así como los casos diagnosticados de etiología viral, gripe, micosis o absceso de pulmón (correspondientes con los códigos 480, 487, 484 y 513 de la CIE-9-MC). Tampoco se incluyó en el estudio a los pacientes que fueron diagnosticados de un segundo episodio de NAC durante todo el periodo. El estudio cumplía las normas éticas de nuestro hospital y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica. El seguimiento de todos los pacientes se realizó a través de la historia clínica informatizada del SU, del hospital y de AP y con consulta telefónica al paciente o familia (previo consentimiento) o a su médico de AP en los casos que se precisó confirmar algún dato.

Las intervenciones del estudio consistían en la implementación de las GPC y la valoración de la adherencia a las mismas. Entre el 1 y el 3 de octubre de 2008 (1ª intervención) y el 15 y el 25 de noviembre de 2011 (2ª intervención) se entregaron las GPC, tanto completas<sup>1,3</sup> como en formato de dípticos<sup>18,19</sup> para llevarlas en la bata, y se impartieron sesiones formativas sobre ellas a todos

los *urgenciólogos* y residentes. Se solicitó en ambas ocasiones que todos los médicos en lo sucesivo aplicaran sistemáticamente todas las recomendaciones de las GPC. Además, en la segunda intervención se mostraron los resultados obtenidos tras la primera y cómo se mejoró el manejo de la NAC con ella en nuestro SU. También, y de forma específica, se incluyó formación sobre la utilidad tanto de la aplicación sistemática del *Pneumonia Severity Index* (PSI)<sup>16</sup> como de otros criterios adicionales<sup>11</sup> donde se incluyeron los biomarcadores<sup>20,21</sup>. Los dos colaboradores independientes, desconocidos para el resto de los médicos, se encargaron de aplicar los criterios de valoración de los pacientes. Para evaluar y analizar la actuación de los médicos en cada caso se definió como “manejo adecuado” cuando existió coincidencia con cada una de las medidas y tratamientos efectuados con las citadas GPC y “manejo inadecuado” cuando no coincidieron. Esta valoración se realizó independientemente para la solicitud de estudios complementarios desde el SU (de laboratorio, microbiológicos y biomarcadores), para la valoración pronóstica y decisión de destino según el PSI modificado<sup>11</sup> (con los criterios adicionales) y para la elección y administración del tratamiento en el SU.

Se excluyeron los casos en los que existió alguna discrepancia entre los dos evaluadores. Se definió como NAC grave (NACG) y su necesidad de valoración por UCI cuando los pacientes cumplían un criterio mayor o tres menores según la normativa ATS/IDSA (*American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America*) de 2007<sup>12</sup>. Para valorar la gravedad y el pronóstico de los pacientes con NAC y la decisión de ingreso se utilizó el PSI, cuyos grupos de riesgo se crearon de acuerdo con los propuestos por los autores originales<sup>22</sup> a los que se incluyeron distintos criterios adicionales (Tabla 1) (también explicados y transmitidos en todas las sesiones formativas) de acuerdo con las recomendaciones SEMES-SEPAR del 2008 e INFURG-SEMES en el 2011. De esta forma, se consideró que debían ingresar en planta todos los pacientes pertenecientes a las grupos de riesgo PSI IV-V y los pertenecientes a los grupos de riesgo PSI I-III en presencia de alguno de los factores de riesgo o criterios recogidos en la Tabla 1.

Se recogieron todas las variables sociodemográficas, clínicas, exploratorias, analíticas y radiológicas incluidas en el PSI<sup>22</sup>, en los criterios de ingreso en UCI del año 2007 de ATS/IDSA<sup>12</sup> y en los criterios de definición de sepsis, SG y SS según la conferencia de expertos de sepsis de 2001<sup>23</sup>. Se calculó el valor y el grado del PSI, del índice de

**Tabla 1.** Criterios adicionales y factores de riesgo que condicionan el ingreso de los pacientes según las recomendaciones de las guías de práctica clínica utilizadas

- Insuficiencia respiratoria con  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg o saturación de  $\text{O}_2$  por pulsioximetría  $< 90\%$ .
- Evidencia de una comorbilidad de base del paciente descompensada en su visita al SU.
- Existencia de derrame pleural (encapsulado o mayor 2 cm en la radiografía de tórax en posición de decúbito lateral).
- Afectación radiológica multilobular ( $\geq 2$  lóbulos ipsilaterales o afectación bilateral).
- NAC con criterios de sepsis grave o *shock séptico*.
- Gran probabilidad o sospecha fundada de bacteriemia por la situación clínica y/o biomarcadores (si PCR  $\geq 90$  mg/ml y/o procalcitonina  $> 1$  ng/ml).
- Existencia de situaciones o factores que impiden el correcto tratamiento domiciliario como intolerancia oral, problemas sociales (paciente dependiente sin cuidador disponible, alteraciones psiquiátricas, etilismo, etc.).
- Falta de respuesta al tratamiento antibiótico previo (después de 72 horas de haber iniciado un tratamiento antibiótico adecuado ante la existencia de un empeoramiento clínico o radiológico).

$\text{PaO}_2$ : presión parcial arterial de oxígeno; SU: servicio de urgencias; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCR: proteína C reactiva. Adaptada de la cita 5.

Charlson<sup>24</sup> original y ponderado por la edad y la existencia de sepsis, SG, SS y NACG. A estas variables se añadieron: la toma de tratamiento antimicrobiano previo (durante las 72 horas antes de su consulta en el SU), el perfil del médico responsable (residente, *urgenciólogo*, otro especialista), la existencia de diabetes o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el número de comorbilidades (que incluía las recogidas en el PSI más diabetes y EPOC), la solicitud de analítica indicada según la GPC (incluyendo según protocolo en cada caso hemograma, coagulación, bioquímica y gasometría), la solicitud de estudios microbiológicos adecuados según la GPC (hemocultivos, antigenuria en orina, cultivo de esputo), el registro y valor de la pulsioximetría (saturación de  $\text{O}_2$ ), la solicitud y valores de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), la administración y precocidad (en las primeras 4 horas) del antibiótico, la elección de una pauta antibiótica y una posología adecuadas, el cambio de pauta antibiótica en los pacientes ingresados en las primeras 48 horas o en la pauta domiciliaria en las 72 horas tras el alta, la duración del tratamiento global e intravenoso y la existencia de efectos secundarios y complicaciones. Finalmente, como variables de resultado se incluyeron: la reconsulta en el SU y el reingreso en los 30 días siguientes, los tiempos de estabilización clínica (según los criterios de Halm y Teirstein)<sup>25</sup> y de estancia hospitalaria, la consecución de diagnóstico microbiológico, el destino inicial del paciente (alta, observación, UCE, planta o UCI) y su adecuación, la reevaluación a las 24-72 horas de los pacientes dados de alta, la compro-

bación de la resolución clínica y radiológica a las 3-6 semanas y la mortalidad en los dados de alta, en los ingresados en planta y en la UCI y la mortalidad global a los 30 días.

En el análisis estadístico se utilizaron medias y sus desviaciones estándar (DE), rangos, medianas y porcentajes, según procediera, para describir las características demográficas, clínicas, evolutivas y de tratamiento de los pacientes en las cuatro fases. Además, para la estimación de los valores poblacionales se calcularon los límites de los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) de medias y porcentajes. Las comparaciones entre grupos (G1-G4) se realizaron mediante ANOVA con análisis *post hoc* de Tukey y, en su caso, las pruebas robustas de igualdad de las medias (Welch), la prueba t de Student, la U de Mann Whitney y la prueba de ji al cuadrado y el test exacto de Fisher, en función tanto del número de grupos a comparar (dos o más) como del tipo de medición de la variable (escala, ordinal o nominal). Además, al objeto de controlar en lo posible el sesgo de confusión, se ajustó un modelo de regresión logística no condicional. Se utilizaron como variables dependientes la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad a los 30 días y como independientes la fase o grupo (G1-G4), la edad, el número de comorbilidades, el índice de Charlson, el grupo de PSI y la coexistencia de criterios de sepsis, SG y SS (variables que pudieran influir sobre la mortalidad y distribuirse heterogéneamente entre fases). De esta forma, se calcularon los *odds ratio* (OR) de asociación ajustadas entre mortalidad y fase y sus IC 95%. Con la misma finalidad de control de la confusión y mediante el ajuste de un modelo de regresión lineal múltiple, se estudió si la eventual asociación entre la duración del tratamiento antibiótico global y el intravenoso y el grupo (G1-G4) se mantenía tras controlar por el destino del paciente (alta, observación, UCE, planta o UCI) y grupo de riesgo de PSI. La estimación y comparación entre grupos (G1-G4) del tiempo hasta el fin del ingreso (estancia hospitalaria) y del tiempo hasta la estabilización clínica se hicieron mediante el método de Kaplan-Meier y la prueba *log-rank*. Así mismo, mediante el ajuste de un modelo de riesgos proporcionales de Cox (con estudio de los residuales de Schoenfeld para comparar su aplicabilidad) se estimaron los *hazard ratios* (HR) de estos mismos resultados (fin del ingreso y estabilización clínica) correspondientes a los grupos G2-G4 frente a G1, ajustados por grupo de PSI y destino del paciente. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM-SPSS Statistics 19 para Windows y se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

**Tabla 2.** Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes atendidos en el servicio de urgencias (SU) con neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Características de los pacientes (n = 800)	Grupo 1 n = 200 n (%)	Grupo 2 n = 200 n (%)	Grupo 3 n = 200 n (%)	Grupo 4 n = 200 n (%)	Valor de p Intergrupos <sup>1</sup>	Valor de p Grupos 1 y 4 <sup>2</sup>
<b>Datos demográficos</b>						
Edad (años) [media (DE)]	56 (22)	58 (22)	55 (21)	59 (21)	0,204	0,639
Mediana (rango)	58 (18-99)	60 (18-99)	56 (15-98)	60 (19-98)		
Sexo varón	118 (59%)	122 (61%)	125 (62,5%)	130 (65%)	0,653	0,129
Procedencia de residencia	19 (9,5%)	20 (10%)	25 (12,5%)	34 (17%)	0,087	0,027
Toma de AB en 72 horas previas	47 (23,5%)	65 (32,5%)	75 (37,5%)	84 (42%)	0,001	< 0,0001
<b>Comorbilidades</b>						
Neoplasia oncohematológica	13 (6,5%)	12 (6%)	17 (8,5%)	14 (7%)	0,783	0,500
Enfermedad hepática	6 (3%)	11 (5,5%)	6 (3%)	12 (5,5%)	0,299	0,114
Enfermedad cardíaca congestiva	26 (13%)	29 (14,5%)	31 (15,5%)	33 (16,5%)	0,788	0,119
Enfermedad cerebrovascular	17 (8,5%)	14 (7%)	17 (8,5%)	15 (7,5%)	0,926	0,427
Enfermedad renal crónica	14 (7%)	14 (7%)	15 (7,5%)	17 (8,5%)	0,933	0,354
Diabetes	27 (13,5%)	33 (16,5%)	34 (17%)	39 (19,5%)	0,453	0,069
EPOC	30 (15%)	38 (19%)	39 (19,5%)	47 (23,5%)	0,198	0,021
Número comorbilidades [media (DE)]*	0,68 (0,80)	0,77 (0,83)	0,81 (0,85)	0,91 (0,91)	0,058	0,036
Mediana (rango)	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-5)		
Índice de Charlson [media (DE)]	1,29 (1,41)	1,31 (1,31)	1,59 (1,49)	1,63 (1,44)	0,021	0,086
Mediana (rango)	1 (0-6)	1 (0-6)	1 (0-7)	1 (0-7)		
Índice de Charlson ponderado [media (DE)]**	2,90 (2,73)	3,05 (2,66)	3,21 (2,81)	3,42 (2,77)	0,277	0,240
Mediana (rango)	2 (0-10)	3 (0-10)	3 (0-10)	3 (0-11)		
<b>Datos clínicos y de gravedad</b>						
Confusión-alteración de consciencia	22 (11,2%)	28 (14,07%)	26 (13,1%)	30 (15%)	0,712	0,163
Hipotermia (Tª < 35°C)	14 (7,10%)	14 (7%)	18 (9,1%)	18 (9,1%)	0,790	0,306
Criterios de sepsis	129 (64,5%)	138 (69%)	134 (67%)	146 (73%)	0,311	0,067
Criterios de sepsis grave	29 (14,5%)	43 (21,5%)	39 (19,5%)	46 (23%)	0,156	0,029
Criterios de shock séptico	8 (4,12%)	11 (5,52%)	10 (5%)	12 (6%)	0,825	0,359
Utilización ventilación mecánica invasiva o no invasiva	14 (7,21%)	22 (11%)	19 (9,5%)	24 (12%)	0,364	0,088
NACG***	43 (21,5%)	48 (24%)	52 (26%)	57 (28%)	0,403	0,100
<b>PSI</b>						
Valor PSI (años) [media (DE)]	93 (46)	101 (51)	97 (45)	108 (48)	0,020	0,015
Mediana (rango)	85 (17-230)	92,5 (10-268)	90 (17-231)	(13-268)		
<b>Distribución por grupos de PSI</b>					0,019	0,033
PSI I	36 (18%)	38 (19%)	25 (12,5%)	22 (11%)	0,662	0,348
PSI II	40 (20%)	26 (13%)	48 (24%)	27 (13,5%)	0,184	0,069
PSI III	33 (16,5%)	34 (17%)	30 (15%)	41 (20,5%)	0,346	0,116
PSI IV	52 (26%)	43 (21,5%)	50 (25%)	52 (26%)	0,459	0,256
PSI V	39 (19,5%)	59 (29,5%)	47 (23,5%)	58 (29%)	0,102	0,079

Los porcentajes excluyen los datos perdidos si los hubiere. DE: desviación estándar; AB: antibiótico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PSI: *Pneumonia Severity Index*; NS: no significativo o sin muestra suficiente. Grupo 1: grupo preprotocolo; Grupo 2: grupo postprotocolo; Grupo 3: grupo preprotocolo de la 2ª intervención; Grupo 4: grupo postprotocolo de la 2ª intervención. \*Incluye: neoplasia, enfermedad hepática, enfermedad cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal, diabetes y EPOC. \*\*Índice Charlson ponderado por la edad (añade un punto al valor del Índice de Charlson por cada década a partir de los 50 años). \*\*\*NACG: neumonía adquirida en la comunidad grave (definida en el texto).

<sup>1</sup>Comparación variables cualitativas por ji al cuadrado y por ANOVA y *post hoc* de Tukey o pruebas no paramétricas si procediera para comparación de medias. <sup>2</sup>Comparación 2 x 2 de los grupos 1 y 4 por ji al cuadrado o exacta de Fisher según procediera.

## Resultados

Se incluyeron 200 pacientes en cada uno de los grupos (G1-G4) tras excluir, respectivamente, 52, 37, 42 y 29 casos en los que no se confirmó el diagnóstico de NAC durante el seguimiento de acuerdo con los códigos definidos. Del mismo modo, no se incluyeron a 5, 3, 3 y 6 pacientes en los que hubo discrepancias entre los evaluadores al valorar la actuación en el SU. No hubo diferencias significativas en el perfil del médico responsable en el SU (*urgenciólogo/residente/otros especialistas*) entre los 4 grupos con proporciones del 41%-52%-6% vs 42%-54%-3% vs 46%-50%-4% vs 43%-53%-4%, respectivamente,  $p = 0,238$ .

En la Tabla 2 se recogen las características sociodemográficas, clínicas y de gravedad, comorbilidades, cálculo del índice de Charlson original y ponderado y la distribución de todos los enfermos del estudio según la clasificación del PSI. No hubo diferencias entre grupos en la mayoría de las variables y, además, sus magnitudes no parecen relevantes salvo en el caso de la toma de antibióticos en las 72 horas previas, en la mayor proporción de pacientes procedentes de residencia y con EPOC, mayor valor del índice de Charlson y del PSI y más pacientes con criterios de SG en el G4. Tampoco hubo diferencias relevantes entre los grupos en relación a la presentación radiológica (NAC multilobar y/o bilateral y derrame pleural) ni en los pará-



**Tabla 3.** Características radiológicas, gasométricas y hallazgos de laboratorio en los pacientes atendidos en el servicio de urgencias (SU) con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Características de los pacientes (n = 800)	Grupo 1 n = 200 n (%)	Grupo 2 n = 200 n (%)	Grupo 3 n = 200 n (%)	Grupo 4 n = 200 n (%)	Valor de p Intergrupos <sup>1</sup>	Valor de p Grupos 1 y 4 <sup>2</sup>
<b>Datos radiológicos y gasométricos</b>						
Infiltrado					0,627	0,732
Unilobar	141 (70,5%)	145 (72,5%)	129 (64,5%)	134 (67%)		
Multilobar	44 (22%)	42 (21%)	56 (28%)	48 (24%)		
Bilateral	15 (7,5%)	13 (6,5%)	15 (7,5%)	18 (9%)		
Derrame pleural	35 (17,5%)	37 (18,5%)	36 (18%)	49 (24%)	0,253	0,055
pH arterial < 7,35	23 (11,5%)	25 (12,5%)	28 (14%)	33 (16,5%)	0,330	0,094
PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250	25 (13,80%)	34 (17,5%)	32 (17%)	39 (19,9%)	0,478	0,075
PO <sub>2</sub> < 60 mmHg	75 (37,5%)	82 (41%)	88 (44%)	91 (45,5%)	0,010	0,001
<b>Hallazgos de laboratorio</b>						
Urea > 64 mg/dl o Cr >1,5 mg/dl	45 (23,43%)	55 (27,63%)	60 (30,6%)	68 (34,2%)	0,117	0,019
Sodio < 130 mEq/L	15 (7,81%)	22 (11,2%)	22 (11,2%)	31 (15,6%)	0,117	0,017
Glucemia > 250 mg/dl	22 (11,45%)	26 (13,06%)	28 (14,3%)	29 (14,6%)	0,798	0,223
Hematocrito < 30%	20 (10,41%)	16 (8,04%)	25 (12,7%)	22 (11,1%)	0,502	0,470
Leucocitosis > 12.000/mm <sup>3</sup> o >10% cayados	114 (59,37%)	132 (66,33%)	116 (58,9%)	133 (66,3%)	0,223	0,094
Leucopenia < 4.000/mm <sup>3</sup>	28 (14,58%)	21 (10,55%)	34 (17,3%)	27 (13,6%)	0,287	0,459
Trombopenia < 100.000/mm <sup>3</sup>	27 (14,06%)	28 (14,07%)	33 (16,8%)	29 (14,6%)	0,848	0,484
<b>Biomarcadores</b>						
Solicitados en el SU	38 (19,3%)	180 (90%)	80 (40%)	187 (93,5%)	< 0,0001	< 0,001
Niveles PCR (mg/L) [media (DE)]						
(todos los pacientes)	74,82 (18,72)	58,90 (22,01)	71,63 (25,96)	65,48 (26,99)	0,001	0,242
PCR (mg/L) ± DE en PSI I	–	45,82 (24,58)	56,78 (22,05)	45,12 (19,26)	0,575	0,262
PCR (mg/L) ± DE en PSI II	54,55 (31,34)	51,02 (18,51)	62,28 (26,14)	51,44 (22,99)	0,332	0,812
PCR (mg/L) ± DE en PSI III	69,92 (19,69)	49,25 (16,06)	68,18 (36,10)	53,56 (19,94)	0,079	0,179
PCR (mg/L) ± DE en PSI IV	78,69 (14,64)	66,46 (18,28)	76,49 (27,08)	73,40 (22,16)	0,139	0,993
PCR (mg/L) ± DE en PSI V	78,34 (15,06)	70,04 (20,11)	79,77 (27,44)	76,69 (25,13)	0,261	0,995
Niveles PCT (ng/ml) [media (DE)]	4,89 (11,31)	2,51 (12,88)	2,81 (9,56)	2,87 (10,28)	0,229	0,402
PCT (ng/ml) ± DE en PSI I	–	0,60 (0,32)	1,34 (1,15)	0,76 (0,83)	0,106	0,898
PCT (ng/ml) ± DE en PSI II	3,31 (4,47)	1,22 (1,47)	1,55 (1,71)	0,83 (0,56)	0,305	0,039
PCT (ng/ml) ± DE en PSI III	3,63 (2,82)	1,31 (1,47)	1,09 (0,87)	1,05 (1,32)	0,136	< 0,001
PCT (ng/ml) ± DE en PSI IV	3,79 (4,00)	1,56 (1,31)	2,75 (2,03)	1,48 (1,78)	0,164	0,245
PCT (ng/ml) ± DE en PSI V	4,56 (3,65)	5,16 (4,92)	4,78 (6,32)	5,45 (12,92)	0,778	0,913

Los porcentajes excluyen los datos perdidos si los hubiere. DE: Desviación estándar; PSI: *Pneumonia Severity Index*; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina. Grupo 1: grupo preprotocolo; Grupo 2: grupo postprotocolo; Grupo 3: grupo preprotocolo en la 2ª intervención; Grupo 4: grupo postprotocolo en la 2ª intervención. <sup>1</sup>Comparación variables cualitativas por ji al cuadrado o exacta de Fisher y por ANOVA y post Hoc de Tukey o no paramétricas si procediera para comparación de medias. <sup>2</sup>Comparación 2 x 2 de los grupos 1 y 4 por ji cuadrado o exacta de Fisher según procediera.

metros de laboratorio o gasométricos (Tabla 3), salvo en una mayor proporción de pacientes con PaO<sub>2</sub> inferior a 60 mmHg en el G4 y G3 en relación con G2 y G1 (p = 0,010) y mayor proporción de insuficiencia renal e hiponatremia en G4. La confirmación del diagnóstico microbiológico final

sí tuvo diferencias significativas entre G1 y G3 con G2 y G4 (12%, 15%, 40,5%, y 38,5%, respectivamente, p < 0,0001), pero la distribución de los patógenos encontrados fue proporcional sin mostrar diferencias relevantes entre los grupos (p = 0,12) (Tabla 4).

**Tabla 4.** Diagnóstico microbiológico confirmado

	Total N = 800 n (%)	Grupo 1 n = 200 n (%)	Grupo 2 n = 200 n (%)	Grupo 3 n = 200 n (%)	Grupo 4 n = 200 n (%)
Sin identificar	588 (73,5%)	176 (88%)	119 (59,5%)	170 (85%)	123 (61,5%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	123 (15,3%)	11 (5,5%)	48 (24%)	18 (9%)	46 (21%)
<i>Legionella pneumophila</i>	20 (2,5%)	3 (1,5%)	7 (3,5%)	4 (2%)	6 (3%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	21 (2,62%)	3 (1,5%)	7 (3,5%)	3 (1,5%)	8 (4%)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	13 (1,62%)	2 (1%)	5 (2,5%)	2 (1%)	4 (2%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	8 (1,0%)	2 (1%)	3 (1,5%)	1 (0,5%)	2 (1%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2 (0,25%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,5%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (1,37%)	2 (1%)	4 (2%)	1 (0,5%)	4 (2%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (0,37%)	0 (0%)	2 (1%)	0 (0%)	1 (0,5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (0,25%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (0,5%)
Bacilos gramnegativos	9 (1,12%)	1 (0,5%)	3 (1,5%)	1 (0,5%)	4 (2%)

El diagnóstico se consideró ante el aislamiento del patógeno en hemocultivos, cultivo de esputo, antigenuria o por serología cuando la primera muestra se solicitó en el servicio de urgencias y la seroconversión durante el seguimiento (no se definió un protocolo diagnóstico exhaustivo en todos los enfermos para la extracción de serologías, que se realizó en función de la sospecha clínica y/o epidemiológica de cada caso).

**Tabla 5.** Relación entre los niveles de biomarcadores y situaciones clínicas de gravedad y la mortalidad

	PCR (mg/L) Media (DE)	Valor p	PCT (ng/ml) Media (DE)	Valor p
Criterios de NACG		p < 0,001		p < 0,001
SÍ	78,68 (23,5)		7,99 (10,1)	
NO	58,10 (22,9)		1,42 (1,9)	
Criterios de sepsis		p < 0,001		p = 0,001
SÍ	68,77 (24,2)		5,16 (11,4)	
NO	53,49 (23,8)		1,62 (2,9)	
Sepsis grave		p < 0,001		p < 0,001
SÍ	79,04 (25,6)		11,19 (17,3)	
NO	59,71 (22,8)		1,73 (2,5)	
Shock séptico		p < 0,001		p < 0,001
SÍ	82,37 (34,9)		22,83 (22,5)	
NO	63,27 (23,4)		2,77 (6,9)	
Mortalidad en UCI		p < 0,001		p < 0,001
SÍ	60,62 (27,6)		34,80 (25,0)	
NO	89,01 (25,1)		12,00 (18,7)	
Mortalidad intrahospitalaria	p = 0,040		p < 0,001	
SÍ	76,91 (15,5)		8,83 (7,7)	
NO	68,46 (21,4)		2,34 (2,6)	
Mortalidad global a los 30 días	p = 0,022		p < 0,001	
SÍ	72,40 (20,1)		15,15 (18,1)	
NO	63,86 (25,4)		2,97 (7,7)	

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; DE: desviación estándar; NACG: neumonía adquirida en la comunidad grave; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Como se recoge en la Tabla 3, sí hubo diferencias significativas entre G1-G4 en la solicitud de PCR y/o PCT en el SU (19,3%, 90%, 40% y 93,5%, respectivamente;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, y quizá como consecuencia de su mayor uso en G2 y G4, los niveles de PCR y de PCT fueron inferiores en estos G respecto al G1 para PCR y PCT con  $p < 0,0001$  en ambos casos. En la Tabla 3 puede verse también cómo las diferencias de mayor magnitud de ambos marcadores aparecen en los grupos de PSI III. Al comparar las medias de PCR, de todos los pacientes del estudio, entre los subgrupos de pacientes según criterios de gravedad clínica se encontraron diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) al comparar los pacientes sin sepsis con los que cumplían criterios de sepsis, criterios de SG y de SS y existencia o no de NACG. De la misma manera ( $p < 0,001$ ) al valorar las medias de PCT se encontraron diferencias entre los pacientes con y sin sepsis, SG, SS y NACG. Diferencias significativas también existieron al relacionar los niveles de PCR y PCT con los pacientes según fallecieron o no tanto en planta como en UCI y a los 30 días (Tabla 5). Además, en el conjunto de los pacientes del estudio se comprobó la existencia de relación significativa ( $p < 0,001$ ) entre la solicitud de biomarcadores y la administración precoz ( $< 4$  horas) del antimicrobiano en el SU (81,6% vs 67,8%), con la elección de una pauta antibiótica adecuada (87,8% vs 65,6%), con la decisión acertada de

destino del paciente (87,5% vs 71,2%), con la solicitud de la analítica adecuada (92% vs 66,6%) y con la solicitud acertada de estudios microbiológicos (86,8% vs 61,4%), como reflejo del cumplimiento y adherencia a toda GPC.

En relación a la administración y pautas antimicrobianas (Tabla 6) existe una evidente diferencia entre grupos (G1-G4) en todos los casos con  $p < 0,001$  y grandes diferencias proporcionales en las variables que pueden cambiar e influir en el desarrollo, evolución y pronóstico de los pacientes con NAC. La administración del antibiótico en el SU, la administración precoz, la elección adecuada de la pauta y su posología, y la administración de antibiótico precoz con sueroterapia en los casos de SG y SS en el SU fueron mayores en G2 y G4. Y al contrario, los pacientes a los que se les cambió la pauta inicial de antibiótico tanto en planta o en UCI como en los dados de alta fue significativamente menor en los grupos G2 y G4. La duración del tiempo de tratamiento antibiótico total en pacientes ingresados fue mayor en G1 y G3, tanto globalmente [G1: 11,8 (3,8), G2: 10,4 (3,3), G3: 11,8 (3,7), G4: 9,6 (3,1) días;  $p < 0,001$ ] como en cada uno de los grupos según el PSI (Tabla 6). Lo mismo sucedió con la duración del tratamiento antibiótico intravenoso en el conjunto de pacientes [G1: 6,8 (4,5), G2: 5,8 (3,0), G3: 7,1 (4,6), G4: 4,8 (2,5) días;  $p < 0,001$ ] y en los subgrupos según PSI (Tabla 6). Tras ajustar por grupo (G1-G4), destino del paciente (alta, observación, UCE, planta o UCI) y grupo según PSI, las diferencias de medias continuaron siendo significativas, de forma que para el G2 el coeficiente respecto al G1 para el tiempo total de utilización de antibiótico [-1,56 días de media (IC 95%: -2,63 a -0,50),  $p = 0,004$ ] y para tiempo de uso intravenoso del mismo [-1,37 días (IC 95%: -2,15 a -0,55),  $p = 0,001$ ] mantuvieron las diferencias. Y también para el G4 respecto a G1 para el tiempo total de utilización de antibiótico [-2,66 días (IC 95%: -3,70 a -1,63),  $p < 0,001$ ] y con tiempo de uso intravenoso del antibiótico [-2,25 días (IC 95%: -3,03 a -1,47),  $p < 0,001$ ].

En cuanto a las decisiones de los médicos en relación a actuaciones concretas en torno a la asistencia (Tabla 7), hubo diferencias significativas a favor de los G2 y G4 en cuanto a la solicitud adecuada de analítica y de estudios microbiológicos (hemocultivos, antigenuria, cultivo de esputo). También hubo un mayor número de cambios de decisiones (pautas antimicrobianas o destino del paciente) tras interpretar los biomarcadores en los G2 y G4 (G1: 10,8%, G2: 26,1%, G3: 10,7%, G4: 29,6%;  $p = 0,007$ ). Finalmente, es llamativo que en el 12,5% de los pacientes del G1 y en el

**Tabla 6.** Factores relacionados e indicadores del manejo de los antibióticos en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

	Grupo 1 n = 200 n (%)	Grupo 2 n = 200 n (%)	Grupo 3 n = 200 n (%)	Grupo 4 n = 200 n (%)	Valor de p Intergrupos <sup>1</sup>	Valor de p Grupos 1 y 4 <sup>2</sup>
Administración comprobada de AB <sup>a</sup>	151 (76,3%)	196 (99,0%)	162 (81,4%)	200 (100%)	< 0,001	< 0,001
AB precoz <sup>b</sup> (antes de 4 horas)	85 (44,7%)	171 (89,1%)	93 (47%)	184 (92,5%)	< 0,001	< 0,001
Elección pauta AB adecuada <sup>b</sup>	119 (60,4%)	190 (95,5%)	123 (61,8%)	195 (97,5%)	< 0,001	< 0,001
Dosis y vías correctas <sup>a</sup>	112 (57,1%)	190 (95,5%)	117 (59,1%)	194 (97,5%)	< 0,001	< 0,001
Cambio de tratamiento AB en pacientes que ingresan <sup>*</sup>	59 (49,6%)	14 (10,5%)	68 (51,1%)	10 (6,9%)	< 0,001	< 0,001
Cambio de tratamiento AB en domicilio <sup>**</sup>	25 (34,7%)	3 (4,5%)	26 (38,2%)	0 (0%)	< 0,001	< 0,001
Administración de AB precoz, fluidoterapia y solicitud de lactato en los pacientes con SG-SS	10 (31,2%)	48 (92,3%)	24 (49%)	60 (98,4%)	< 0,001	< 0,001
Efectos secundarios atribuidos al AB <sup>***</sup>	18 (6,1%)	6 (3,0%)	17 (8,6%)	6 (3,03)	0,006	0,011
Reconsulta en el SU por efectos secundarios atribuidos al AB	11 (14,9%)	3 (5%)	9 (12,9%)	3 (4,8%)	0,103	0,087
Días de tratamiento AB [media (DE)]	11,84 (3,8)	10,43 (3,3)	11,82 (3,7)	9,59 (3,1)	< 0,001	< 0,001
Por grupo PSI I	10,26 (2,1)	7,45 (1,5)	10,04 (1,8)	6,86 (1,6)	< 0,001	< 0,001
PSI II	10,89 (2,0)	8,77 (2,3)	10,36 (2,4)	7,11 (1,6)	< 0,001	< 0,001
PSI III	12,42 (2,2)	9,85 (2,2)	11,53 (2,7)	8,49 (2,0)	< 0,001	< 0,001
PSI IV	13,23 (4,3)	11,98 (2,6)	12,94 (4,2)	10,87 (2,7)	0,004	0,005
PSI V	13,84 (5,6)	12,39 (3,8)	13,23 (4,8)	11,40 (3,2)	0,170	0,690
Días de AB intravenoso en ingresados [media (DE)]	6,76 (4,5)	5,76 (3,0)	7,12 (4,6)	4,80 (2,5)	< 0,001	< 0,001
Por grupo PSI III	4,16 (1,9)	3,62 (1,9)	4,20 (2,8)	2,84 (1,7)	0,118	0,183
PSI IV	7,57 (3,9)	5,40 (2,5)	7,22 (3,8)	4,71 (2,2)	< 0,001	< 0,001
PSI V	9,08 (5,0)	7,30 (2,9)	9,66 (4,9)	6,29 (2,1)	< 0,001	0,003

Los porcentajes excluyen los datos perdidos; AB: antibiótico; SU: servicio de urgencias; SG: sepsis grave; SS: shock séptico; iv: intravenoso; Grupo 1: grupo preprotocolo; Grupo 2: grupo postprotocolo; Grupo 3: grupo preprotocolo en la 2ª intervención; Grupo 4: grupo postprotocolo en la 2ª intervención. \*Incluye cualquier cambio de tipo de antimicrobiano y/o su posología en las primeras 48 horas del ingreso en la unidad de corta estancia, en planta de hospitalización o en la unidad de cuidados intensivos. Esta diferencia es más relevante ( $p < 0,05$ ) en los grupos con PSI IV y V entre los grupos 1 con 2, 1 con 4 y 3 con 4. \*\*Incluye cualquier cambio de tipo de antimicrobiano y su posología en las primeras 72 horas por el médico de atención primaria, en urgencias o en consultas externas en los pacientes dados de alta directamente o tras permanecer en observación. Esta diferencia es relevante ( $p < 0,05$ ) en los grupos con PSI I entre los grupos 1 y 2, 1 y 4 y 3 con 4. \*\*\*Incluye los relacionados en los 30 días tras el diagnóstico en el SU atribuidos al AB (vómitos, diarrea, intolerancia, hepatotoxicidad o nefrotoxicidad o reacciones alérgicas). \*También se encuentran diferencias ( $p < 0,05$ ) entre los subgrupos según grados de PSI entre los grupos 1 con 2-4 y 3 con 4. <sup>b</sup>También se encuentran diferencias ( $p < 0,05$ ) entre los subgrupos según grados de PSI y según grados de gravedad clínica (pacientes con sepsis, sepsis grave y shock séptico) entre los grupos 1 con 2-4 y 3 con 4. <sup>1</sup>Comparación variables cualitativas por ji al cuadrado y por ANOVA y *post hoc* de Tukey o pruebas no paramétricas según proceda para comparación de medias. <sup>2</sup>Comparación 2 x 2 de los grupos 1 y 4 por ji al cuadrado o exacta de Fisher según procediera.

11,5% del G3 no se reflejara la saturación de O<sub>2</sub> frente al 2% en el G2 y 1% del G4 ( $p < 0,001$ ); y estas diferencias fueron más relevantes al compararlo en el subgrupo de PSI I.

El alta directa desde el SU fue mayor en el G1 y G3, mientras que en el G2 y G4 se decidió en más ocasiones dejar al paciente en observación y hubo mayor porcentaje de ingresos en UCI desde el SU (Tabla 8). El 35,5% de los pacientes del G1 y el 34,5% del G3 tuvieron un destino inicial inapropiado (alta improcedente o ingreso inadecuado) por el 3,5% del G2 y 2% del G4 ( $p < 0,001$ ) según las recomendaciones del PSI y los criterios adicionales señalados en la Tabla 1. En concreto, disminuyeron las "altas improcedentes" de los grupos PSI IV-V del 25,5% (G1) y el 28,9% (G3) al 2% (G2) y 1% (G4) ( $p < 0,001$ ) y los ingresos o altas inadecuados de los grupos PSI I-III del 44% (G1) y 39,8% (G3) al 5,1% (G3) y 3,4% (G4) ( $p < 0,001$ ). Por otro lado, tanto la revisión del paciente a las 24-72 horas del alta como la

comprobación de la resolución clínica y radiológica a las 3-6 semanas fue significativamente mayor en los G2 y G4 ( $p < 0,001$ ), mientras que el número de reconsultas en el SU tras el alta inicial tanto en las 72 primeras horas como en los 30 días posteriores y la tasa de reingresos entre éstos fue menor en los G2 y G4 con diferencias significativas (Tabla 8).

En relación a los tiempos de estancia hospitalaria y de consecución de estabilización clínica (criterios de Halm y Teirstein<sup>25</sup>) los resultados se señalan en la Tabla 8. La mediana del tiempo hasta la consecución de la estabilización clínica entre los pacientes ingresados en observación, UCE y planta fue significativamente superior en los G1 y G3 (4 días; IC95%: 3,6 a 4,4 días y 4 días; IC95%: 3,8 a 4,6 días, respectivamente) que en el G2 y G4 (3 días; IC95%: 2,7 a 3,3 días y 3 días; IC95%: 2,5 a 3,2 días). Tras ajustar por grupo según PSI y por lugar de destino (alta, observación, UCE, planta o UCI) este resultado se mantuvo pa-

**Tabla 7.** Factores relacionados con la adecuación de la atención de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en el servicio de urgencias (SU)

Variables de asistencia (n = 800)	Grupo 1 n = 200 n (%)	Grupo 2 n = 200 n (%)	Grupo 3 n = 200 n (%)	Grupo 4 n = 200 n (%)	Valor de p Intergrupos <sup>1</sup>	Valor de p Grupos 1 y 4 <sup>2</sup>
No realización de pulsioximetría en el SU	25 (12,5%)	4 (2%)	23 (11,5%)	1 (0,5%)	< 0,0001	< 0,0001
Cambio de decisiones en SU tras interpretar los valores de BM cuando se solicitaron*	4 (10,8 %)	41 (26,1%)	6 (10,7%)	48 (29,6%)	0,007	0,022
Solicitud adecuada de analítica	130 (65,6%)	184 (92%)	148 (74%)	191 (95,5%)	<0,0001	< 0,0001
Solicitud adecuada de pruebas microbiológicas	117 (58,5%)	183 (91,5%)	125 (62,5%)	190 (95%)	< 0,0001	< 0,0001
Solicitud de hemocultivos	98 (49,5%)	157 (78,5%)	117 (58,5%)	173 (86,5%)	< 0,0001	< 0,0001
Solicitud de antigenuria*	94 (47,5%)	155 (77,5%)	113 (56,5%)	175 (87,5%)	< 0,0001	< 0,0001
Solicitud de cultivo esputo	20 (10,1%)	36 (18%)	20 (10%)	40 (20%)	0,004	0,007
Consecución de diagnóstico microbiológico**	24 (12%)	81 (40,5%)	30 (15%)	77 (38,5%)	< 0,0001	< 0,0001

Los porcentajes excluyen los datos perdidos; SU: servicio de urgencias; BM: biomarcadores; Grupo 1: grupo preprotocolo; Grupo 2: grupo posprotocolo; Grupo 3: grupo preprotocolo en la 2ª intervención; Grupo 4: grupo posprotocolo en la 2ª intervención. \*Solicitud de antígeno de neumococo y si éste fue negativo y/o hubo sospecha epidemiológica, de *Legionella*. \*\*Por cultivo esputo, hemocultivos, antigenuria y tras diagnóstico serológico final si se solicitó en el SU la primera muestra. \*Se consideró cuando este hecho quedó reflejado en la historia clínica. <sup>1</sup>Comparación variables cualitativas por ji al cuadrado y por ANOVA y *post hoc* de Tukey o pruebas no paramétricas según procediera para comparación de medias. <sup>2</sup>Comparación 2 x 2 de los grupos 1 y 4 por ji al cuadrado o exacta de Fisher según procediera.

ra el G2 con una HR de 1,548 (IC95%: 1,216-1,969,  $p < 0,001$ ) y para el G4 con una HR de 1,973 (IC95%: 1,556-2,504,  $p < 0,001$ ); siendo en ambos casos el G1 el grupo de referencia.

También se encontraron diferencias entre los grupos (G1-G4) en el tiempo de estancia hospitalaria (G1:  $8,7 \pm 5,5$ , G2:  $7,6 \pm 4,0$ , G3:  $9,4 \pm 6,0$  y G4:  $6,5 \pm 4,0$  días,  $p = 0,001$ ). Tras ajustar por grupo

**Tabla 8.** Factores e indicadores de la evolución y destino de los pacientes diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

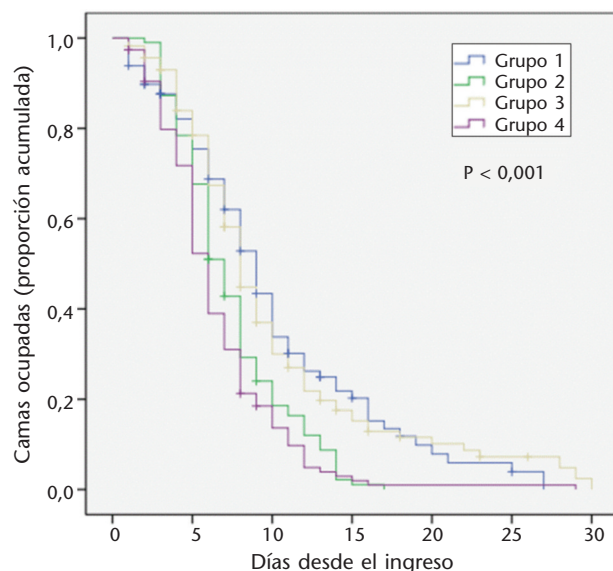
	Grupo 1 n = 200 n (%)	Grupo 2 n = 200 n (%)	Grupo 3 n = 200 n (%)	Grupo 4 n = 200 n (%)	Valor de p Intergrupos <sup>1</sup>	Valor de p Grupos 1 y 4 <sup>2</sup>
Destino del paciente desde el SU						
Alta	73 (36,5%)	39 (19,5%)	54 (27%)	36 (18%)	< 0,0001	< 0,0001
Observación y alta	18 (9%)	32 (16%)	18 (9%)	27 (13,5%)	0,032	0,044
UCE	24 (12%)	27 (13,5%)	28 (14%)	28 (14%)	0,546	0,656
Planta de hospitalización	73 (36,5%)	75 (37,5%)	86 (43%)	77 (38,5%)	0,456	0,757
UCI	12 (6%)	24 (12%)	14 (7%)	26 (13%)	0,020	0,012
Fallecimientos en el SU	0 (0%)	3 (1,5%)	0 (0%)	2 (1%)	0,193	0,198
Destino adecuado del paciente según PSI y criterios adicionales*	129 (64,5%)	190 (96,5%)	131 (65,5%)	195 (98%)	< 0,0001	< 0,0001
Decisión adecuada en el grupo PSI IV-V	68 (74,4%)	97 (98%)	69 (71,1%)	108 (99%)	< 0,0001	< 0,0001
Decisión adecuada en el grupo PSI I-III	61 (56%)	93 (94,9%)	62 (60,2%)	87 (96,6%)	< 0,0001	< 0,0001
Revisión del paciente a las 24-72 horas	39 (69,6%)	63 (95,5%)	41 (63,1)	57 (95%)	< 0,0001	< 0,0001
Comprobación resolución a las 3-6 semanas	87 (62,6%)	164 (91,6%)	115 (69,7%)	173 (92,5%)	< 0,0001	< 0,0001
Reconsulta en el SU durante las 72 horas tras el alta inicial	13 (14,28%)	2 (2,81%)	10 (13,88%)	1 (1,58%)	0,003	< 0,0001
Reconsulta en el SU en los 30 días tras el alta motivado por la NAC	22 (28,57%)	3 (4,5%)	20 (22%)	2 (3,2%)	0,001	< 0,0001
Ingreso tras la consulta del paciente	13 (63,6%)	2 (66,7%)	12 (60%)	0 (0%)	0,025	0,009
Estancia hospitalaria en días [media (DE)]	8,73 (5,5)	7,59 (4,0)	9,39 (6,0)	6,48 (4,0)	< 0,0001	0,001
PSI I	1,60 (0,9)	1,50 (0,7)	5,67 (2,9)	3,67 (3,8)	0,329	0,635
PSI II	3,10 (2,3)	4,60 (3,3)	5,05 (3,3)	2,50 (1,6)	0,097	0,966
PSI III	6,15 (2,9)	4,62 (2,3)	6,55 (5,9)	3,41 (2,0)	0,011	0,047
PSI IV	10,06 (4,8)	7,57 (3,6)	9,80 (5,1)	6,37 (3,1)	< 0,0001	< 0,0001
PSI V	10,97 (6,1)	9,46 (3,8)	12,33 (6,4)	8,83 (4,1)	0,003	0,046
Estabilización días [media (DE)]**	3,45 (1,4)	3,08 (1,4)	3,72 (1,7)	2,91 (1,3)	< 0,0001	0,008
PSI I	2,40 (1,0)	1,94 (0,62)	2,90 (0,8)	1,82 (0,7)	< 0,0001	0,094
PSI II	2,64 (1,0)	2,28 (0,9)	2,98 (1,1)	2,11 (0,6)	0,001	0,174
PSI III	3,24 (0,9)	2,50 (0,8)	3,17 (0,9)	2,12 (0,6)	< 0,0001	< 0,0001
PSI IV	4,31 (1,3)	3,48 (1,1)	4,08 (1,1)	3,22 (1,0)	< 0,0001	< 0,0001
PSI V	4,92 (1,0)	4,61 (1,4)	5,45 (2,5)	4,21 (1,4)	0,017	0,531

Los porcentajes excluyen los datos perdidos; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; AB: antibiótico; SU: servicio de urgencias; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo o no procedente. \*Se tienen en cuenta además del PSI y de los criterios adicionales (Tabla 1), la valoración o juicio clínico argumentado por el médico. \*\*Según criterios de Halm *et al.* (referencia 25): frecuencia cardíaca < 100 lpm, frecuencia respiratoria < 24 rpm,  $T^a < 37,2^{\circ}\text{C}$ , presión arterial sistólica > 90 mmHg, Saturación  $\text{O}_2 > 90\%$ , buen nivel de consciencia y tolerancia a la vía oral. Grupo 1: grupo preprotocolo; Grupo 2: grupo postprotocolo; Grupo 3: grupo preprotocolo en la 2ª intervención; Grupo 4: grupo postprotocolo en la 2ª intervención. <sup>1</sup>Comparación variables cualitativas por ji al cuadrado y por ANOVA y *post hoc* de Tukey o pruebas no paramétricas según procediera para comparación de medias. <sup>2</sup>Comparación 2 x 2 de los grupos 1 y 4 por ji al cuadrado o exacta de Fisher según procediera.



de PSI y por destino del paciente (alta, observación, UCE, planta o UCI), utilizando G1 como referencia, se mantuvieron las diferencias ( $p < 0,001$ ) en el tiempo hasta fin del ingreso tanto para G2 [HR de 1,733 (IC95%: 1,278-2,351)] como para el G4 [HR de 2,609 (IC95%: 1,924-3,537)]. De los datos encontrados derivados de la estancia hospitalaria cabe significar (Figura 1) que mientras en el G1 el tiempo necesario para que consiguieran el alta el 50% de los pacientes ingresados en planta o UCE fue de 9 días (IC95%: 8 a 10 días) y en el G3 fue de 8 días (IC95%: 7 a 9 días), en el G2 la cifra correspondiente fue de 7 días (IC95%: 6 a 8 días) y en el G4 de 6 días (IC95%: 5 a 7 días). Tras controlar por grupo el PSI y por el lugar de destino, estas diferencias no se modificaron apreciablemente.

En la Tabla 9 se exponen los resultados relacionados con la mortalidad. No se encuentran diferencias significativas entre los grupos (G1-G4) en relación a la mortalidad en los pacientes dados de alta ni en los ingresados en UCI. Pero sí existieron en la mortalidad intrahospitalaria (G1: 20%, G2: 6,6%, G3: 15,6% y G4: 4,3%,  $p = 0,001$ ) y en la mortalidad global a los 30 días (G1: 15%, G2: 8,5%, G3: 11,5% y G4: 5,5%,  $p = 0,012$ ). Estas diferencias fueron más evidentes al comparar el



**Figura 1.** Distribución de altas y camas ocupadas acumuladas. Gráfico de Kaplan Meier que compara la proporción de camas ocupadas (estancia) entre los grupos con la prueba de log-rank.

G1 con G4. Los resultados en función del grupo PSI se reflejan también en la Tabla 9.

Además se encontró que la elección de la pauta incorrecta de antibiótico en el SU frente a la

**Tabla 9.** Mortalidad de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad tras ser atendidos en el servicio de urgencias (SU)

Mortalidad (n = 800)	Grupo 1 n = 200 n (%)	Grupo 2 n = 200 n (%)	Grupo 3 n = 200 n (%)	Grupo 4 n = 200 n (%)	Valor de p Intergrupos <sup>1</sup>	Valor de p Grupos 1 y 4 <sup>2</sup>
Mortalidad en los dados de alta tras su visita inicial al SU	1 de 87 (1,1%)	0 de 71 (0%)	0 de 69 (0%)	0 de 62 (0%)	0,507	1
Mortalidad intrahospitalaria en ingresados en planta o UCE	20 de 100 (20%)	7 de 106 (6,60%)	19 de 122 (15,6%)	5 de 117 (4,3%)	0,001	< 0,0001
Según grupo PSI:						
PSI I	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
PSI II	1 (10%)	0 (0%)	2 (10,5%)	1 (12,5%)	NS	NS
PSI III	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
PSI IV	5 (12,8%)	1 (2,6%)	4 (10,8%)	1 (2,2%)	NS	NS
PSI V	14(45,2%)	6 (14,6%)	13(31,7%)	3 (7,5%)	0,001	0,001
Mortalidad intrahospitalaria en los ingresados en UCI	5 de 13 (38,5%)	6 de 24 (25%)	2 de 15 (13,3%)	5 de 29 (17,2%)	0,363	0,238
Según grupo PSI:						
PSI I	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
PSI II	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
PSI III	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
PSI IV	2 (28,6%)	0 (0%)	1 (14,3%)	0 (0%)	NS	NS
PSI V	3 (60%)	6 (33,3%)	1 (12,5%)	5 (22,7%)	NS	NS
Mortalidad global a los 30 días de todos los pacientes	30 de 200 (15%)	17 de 200 (8,5%)	23 de 200 (11,5%)	5 de 200 (5,5%)	0,012	0,003
Según grupo PSI:						
PSI I	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
PSI II	1 (2,5%)	0 (0%)	2 (4,2%)	1 (3,7%)	NS	NS
PSI III	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NS	NS
PSI IV	9 (17,3%)	1 (2,3%)	6 (12%)	1 (1,9%)	0,013	0,013
PSI V	20 (51,3%)	16 (27,1%)	16 (34%)	10 (17,2%)	0,004	0,004

PSI: *Pneumonia Severity Index*; NS: no significativo o no procedente por falta de muestra; Grupo 1: grupo preprotocolo; Grupo 2: grupo postprotocolo; Grupo 3: grupo preprotocolo en la 2ª intervención; Grupo 4: grupo postprotocolo en la 2ª intervención. <sup>1</sup>Comparación variables cualitativas por ji al cuadrado y por ANOVA y *post hoc* de Tukey o pruebas paramétricas según procediera para comparación de medias. <sup>2</sup>Comparación 2 x 2 de los grupos 1 y 4 por ji al cuadrado o exacta de Fisher según procediera.

**Tabla 10.** Relación entre mortalidad y administración del antimicrobiano

	Mortalidad intrahospitalaria			Mortalidad a los 30 días		
	SÍ	NO	p	SÍ	NO	p
Administración de AB en el SU			0,507			0,705
NO	10,8%	89,2%		8,1%	91,9%	
SÍ	11,6%	88,4%		10,4%	89,6%	
Administración de AB precoz*	< 0,0001					0,003
NO	21,3%	78,7%		15%	85%	
SÍ	7,5%	92,5%		7,9%	92,1%	
Pauta adecuada de AB	< 0,0001					< 0,0001
NO	34,5%	65%		22,6%	77,4%	
SÍ	5,9%	94,1%		6,9%	93,1%	

AB: antibiótico; SU: servicio de urgencias. \*Precoz: durante las primeras cuatro horas de estancia en el SU.

correcta se asoció tanto con la mortalidad intrahospitalaria como con la mortalidad global a los 30 días (ambas con  $p < 0,001$ ). Por otro lado, la administración precoz del antibiótico en el SU se relacionó con una menor mortalidad intrahospitalaria ( $p < 0,001$ ) y global a los 30 días ( $p = 0,003$ ) (datos y porcentajes en Tabla 10).

Finalmente, al comparar entre los grupos (G1-G4) la mortalidad intrahospitalaria controlada por las covariables relacionadas (edad, número de comorbilidades, índice de Charlson, grupo PSI y existencia de criterios de sepsis, SG o SS) se mantuvieron las diferencias significativas para el G2 con  $p = 0,001$  y OR: 0,184 (IC95%: 0,067-0,511) y para el G4 con  $p < 0,0001$  y OR: 0,078 (IC95%: 0,022-0,269). Y de la misma forma para la mortalidad global a los 30 días ajustada por las mismas covariables relacionadas también siguieron existiendo diferencias para el G2 con  $p = 0,001$  y OR: 0,284 (IC 95%: 0,133-0,603) y para el G4 con  $p < 0,001$  y OR: 0,141 (IC 95%: 0,060-0,331).

## Discusión

La implantación de una GPC para la NAC en un SU, que incluya biomarcadores de inflamación e infección<sup>20,21</sup>, el PSI<sup>16</sup> como escala pronóstica y distintos criterios adicionales<sup>11</sup> para valorar la gravedad y la decisión de ingreso-alta, ha demostrado ser una eficaz herramienta para disminuir la variabilidad de las decisiones importantes que debe tomar el *urgenciólogo* (solicitud de estudios analíticos y microbiológicos, administración del tratamiento adecuado precoz y la decisión de alta-ingreso y el lugar de destino apropiado)<sup>5</sup>. Y, por otro lado, para mejorar la mortalidad global del proceso, disminuir la tasa de altas improcedentes e ingresos inadecuados, reducir el tiempo necesario para conseguir la estabilización clínica y disminuir la es-

tancia hospitalaria<sup>5,9,10</sup>. Pero, ¿cuánto tiempo se mantiene este efecto beneficioso tras la implantación de la GPC? ¿Es igual de útil para todos los pacientes independientemente de su gravedad y lugar de tratamiento? En cualquier caso, tras la implementación de una GPC se debe evaluar tanto su impacto global como de cada variable e indicador, de manera que se puedan identificar las posibles áreas de mejora y confirmar la consecución de los objetivos establecidos.

Podemos decir que cada intervención realizada resultó efectiva para el paciente y eficiente para el sistema al encontrar en todos los indicadores comentados un cambio positivo significativo entre el G1 y G2 y entre G3 y G4, de la misma forma que al comparar el G1 con el G4, o al menos con cierta magnitud de sus efectos, reforzando lo publicado anteriormente<sup>5,14</sup>.

Nuestros resultados son muy similares a los encontrados por Capelastegui *et al.*<sup>9</sup> que tras implantar una GPC en su hospital logró una reducción de los tiempos de tratamiento antibiótico (global 1,5 días e intravenoso 1,3 días), de la estancia hospitalaria (1,8 días) y de la inadecuación de la pauta antibiótica elegida (de 28,6% a 11,8%). Estos autores también publicaron una reducción de la mortalidad intrahospitalaria (OR 2,46; IC 95%: 1,37-4,41) y de la global a los 30 días (OR 2,14; IC 95%: 1,23-3,72). Aunque hay que señalar dos aspectos fundamentales diferenciales del estudio de Capelastegui con el nuestro. Ellos contaron con un grupo control externo de otros centros y sólo se incluyeron a los pacientes ingresados. Blasi *et al.*<sup>10</sup> publicaron en otro estudio, sólo con pacientes hospitalizados, y reportaron porcentajes y valores muy superponibles a los nuestros. También el seguimiento de la GPC para la NAC de sus médicos era muy escaso (33%), como ocurría antes de la primera (25%) y segunda (40%) intervención en nuestro SU, pero la eficacia de la misma fue evidente al reducir la mortalidad (OR 0,77; IC 95%: 0,51-0,98) y al aumentar la elección adecuada de la pauta antibiótica, hecho que se identificó como uno de los factores más relevantes relacionados con la reducción de la mortalidad (9,1% a 5,7%), como en nuestro estudio como se muestra en la Tabla 9 donde la elección de la pauta incorrecta de antibiótico en el SU se asoció tanto con la mortalidad intrahospitalaria como con la global a los 30 días. Por otro lado, la administración precoz del antibiótico en el SU también se asocia con una menor mortalidad tanto intrahospitalaria como global a los 30 días. En un estudio con 780 pacientes hospitalizados con NAC, Dambrada *et al.*<sup>26</sup> confirmaron que existían diferencias en la mortali-

dad según hubiera o no adherencia al antibiótico recomendado por la GPC utilizada en su centro (3% vs 10,6%). Estas diferencias son comparables a las que nosotros hemos podido observar (5,5% vs 15%). Creemos que estos resultados reflejan la importancia de administrar el antibiótico adecuado de forma precoz en el pronóstico de la NAC como nos indican las propias GPC<sup>1,4,18,19</sup>. Incluso aún cuando sólo una parte de los médicos, a partir del 10% como demostraron Dean *et al.*<sup>15</sup>, se adhieran a la GPC de manejo de la NAC, se puede conseguir un descenso de mortalidad (OR 0,92; IC95%: 0,87-0,98,  $p = 0,007$ ). De ahí que, si se logra al menos que tras las intervenciones y la formación, una parte de los profesionales se adhieran o recuperen las recomendaciones de la GPC, el esfuerzo de cada intervención estará compensado y su realización de forma periódica justificada, ya que parece demostrado que el efecto positivo de la aplicación de las GPC en los indicadores de manejo y de resultado se pierden con el tiempo.

Junto al uso sistemático del PSI y los criterios adicionales, la inclusión de los biomarcadores (PCR y PCT) como elementos complementarios a las escalas pronósticas de gravedad (PSI y/o CURB-65)<sup>11</sup> o como predictores de bacteriemia<sup>27</sup> y de mortalidad<sup>28</sup> en la NAC es cada día más habitual en los SU. Por ello, como se ha descrito previamente, en nuestro estudio se incluyó un valor de PCT > 1 ng/ml como criterio adicional de necesidad de ingreso (o al menos de seguimiento en observación), extracción de hemocultivos y administración precoz de antibiótico, debido a la probabilidad de bacteriemia y/o progresión a SG o SS que tendrían los pacientes en los que se encontraran estos valores, según las recomendaciones de distintos autores<sup>11,20,27</sup>. Los resultados de nuestro estudio confirmaron que los valores elevados de los biomarcadores (y especialmente la PCT) se asociaron al hallazgo de bacteriemia, a encontrar antigenuria positiva y/o diagnóstico microbiológico confirmado y a la mortalidad. Por ello y de acuerdo con otros autores<sup>11,20,27</sup> pensamos que estaría indicado en un enfermo con NAC y con PCT > 0,5-1 ng/ml extraer hemocultivos, administrar el antibiótico de forma precoz y utilizar este dato como criterio adicional al realizar la valoración pronóstica con el PSI. La decisión de ingresar o no al paciente determinará el pronóstico y su evolución según ésta haya sido o no acertada. Es conocido que la implantación rutinaria en un SU de una GPC que incorpore el PSI origina una disminución del porcentaje de ingresos no justificados, además de una mayor adecuación del lugar de tratamiento (ambulatorio u hospitalario) y de la adecuación y

precocidad del tratamiento antibiótico<sup>16,29</sup>. La variabilidad del porcentaje de ingresos entre distintos centros y médicos es muy grande cuando no se sigue una GPC e incluso cuando la adherencia es alta ante la existencia de criterios o razones no contempladas en el PSI. Aujesky *et al.*<sup>30</sup> en un estudio realizado en 12 SU con alto seguimiento de una GPC con el PSI encontraron que el 37,4% de los pacientes con PSI I-III fueron ingresados y el 3,2% de los casos con PSI IV-V fueron dados de alta. En otro estudio reciente Hinojosa *et al.*<sup>31</sup>, al valorar la adecuación de los ingresos hospitalarios por NAC, comprobaron una menor proporción de ingresos inadecuados (6,1%) en el grupo de bajo riesgo (PSI I-III), pero una gran proporción de altas improcedentes (según el PSI y criterios adicionales) que llegó al 32,9%. En nuestro estudio, la elección de destino inicial inadecuado disminuyó significativamente en los G2 y G4 (de 35,5% a 3,5% y de 34,5 a 2%,  $p < 0,001$ ). Pero observamos, como en el citado trabajo de Hinojosa<sup>31</sup>, que en los pacientes con PSI I-III la inadecuación se debió en su mayoría a las altas improcedentes (al existir alguno de los criterios adicionales comentados en la Tabla 1 que no se tuvieron en consideración) más que a ingresos inapropiados de pacientes con PSI I-III. Consideramos que la mejora de la adecuación de la decisión de alta o ingreso en nuestro estudio se debió a varios factores: el alta directa desde el SU fue mayor en el G1 y G3 respecto a G2 y G4 (36,5% y 27% vs 19,5% y 18%,  $p < 0,001$ ), en el G2 y G4 se decidió en más ocasiones dejar al paciente en observación respecto a G1 y G3 (16% y 13,5% vs 9% y 9%,  $p = 0,032$ ) y la existencia de una PCT > 1 ng/ml fue el criterio que cambió la decisión de alta a ingreso en el 28% de los pacientes con PSI I-III (al asumir una elevada respuesta inflamatoria y/o probabilidad de bacteriemia).

Por otro lado, además de la eficacia y efectividad para el paciente, la implantación de la GPC también obtiene una mayor eficiencia para el sistema, ya que además de evitar ingresos innecesarios y sus costes consigue una reducción de la estancia hospitalaria y del tiempo de tratamiento antibiótico (2,25 días de G1 al G4). Otro aspecto aportado por nuestro trabajo es la reducción del tiempo de estabilización clínica (0,54 días), que como hemos visto se relaciona con la administración precoz del antibiótico en el SU y con la liberación de camas hospitalarias más rápida.

Aunque pensamos que este trabajo refleja el cambio de manejo y la mejora de la atención global al paciente con NAC en nuestro SU, tanto tras cada intervención como desde el inicio (año 2008) hasta el término (2012) del estudio, debemos con-

siderar sus limitaciones. Entre éstas se encuentran el carácter unicéntrico, no tener un grupo comparador externo, y que en determinadas comparaciones realizadas la muestra pudo resultar corta. Por ejemplo, cuando tratamos de establecer comparaciones entre subgrupos según el PSI o la gravedad clínica (sepsis, SG y SS). También hay que considerar que los médicos responsables en los cuatro grupos no fueron los mismos (existió un cambio estimado del 80% de *urgenciólogos* y residentes entre los cuatro periodos) por lo que podría producirse un sesgo según la experiencia y adherencia a la GPC de unos y otros. Aunque se cuantificaron, no se analizaron las causas de los ingresos inadecuados y hay que recordar que muchos otros factores, además del PSI o de los criterios adicionales señalados pueden tener un peso importante y lógico en la decisión del ingreso, por lo que algunos casos podrían tener una justificación no contemplada derivada del juicio clínico del *urgenciólogo* con experiencia. Otro aspecto a señalar es que el periodo de recogida de casos no fue un año natural para los distintos grupos (lo que eliminaría una posible variación etiológica según la estacionalidad). Aunque, como hemos visto, no hubo diferencias significativas en los diagnósticos encontrados desde el punto de vista proporcional aunque fuera mayor en números absolutos en el G2 y G4. También hay que asumir que la valoración por los dos colaboradores externos independientes (pese a que se excluyeron los casos donde existían discrepancias) podría incluir siempre algún componente subjetivo. Por otro lado el estudio no recoge el tiempo de evolución de la clínica de la NAC, lo que podía ser un factor que modificase algunos valores e interpretación de los biomarcadores. Finalmente, cabe señalar que no se diferenció ni se excluyó, como sí se hizo con los pacientes con inmunodepresión conocida u hospitalización reciente, a los posibles casos de neumonía asociada a cuidados sanitarios al no estar este aspecto recogido en el PSI ni en estudios previos con los que comparamos este trabajo.

A pesar de estas limitaciones creemos que este estudio puede servir de referencia y ejemplo de cómo mejorar la atención para el conjunto de los pacientes que acuden al SU con NAC y que el uso de biomarcadores puede representar en algunos casos un criterio decisivo para la toma de decisiones. En este sentido creemos necesario que futuras investigaciones deberán validar y asignar el papel de los biomarcadores en el manejo de la NAC.

En conclusión, las intervenciones formativas a través de la implementación y seguimiento de una GPC que incluya el uso del PSI y los biomar-

cadores mejoran de forma significativa el proceso asistencial de la NAC al disminuir la mortalidad intrahospitalaria y la global a los 30 días, conseguir una mayor adecuación de las decisiones de destino del paciente, aumentar la administración precoz y adecuada del antibiótico y disminuir los tiempos de estabilización clínica y de estancia hospitalaria. Además, queda demostrado que todos los efectos beneficiosos se pierden a lo largo del tiempo y es necesario repetir periódicamente las acciones formativas para mantener o reforzar los mismos.

## Bibliografía

- 1 Julián-Jiménez A, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya MS, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. Monografías Emergencias. 2009;3:1-21.
- 2 Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM. Estudio INFURG-SEMES: Epidemiología de las Infecciones en los Servicios de Urgencias Hospitalarias y evolución en la última década. Emergencias. 2013;25:368-78.
- 3 Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2010;46:543-58.
- 4 Torres A, Barberán J, Falgera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea, et al. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc). 2013;140:223.e1-223.e19.
- 5 Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Parejo R, Laín-Terés N, Cuena-Boy R, Lozano-Ancín A. Mejora del manejo de la Neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. Arch Bronconeumol. 2013;49:230-40.
- 6 Julián-Jiménez A. ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? Emergencias. 2011;23:161-3.
- 7 Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:757-62.
- 8 Labarere J, Stone RA, Obrosky DS, Yealy DM, Meehan TP, Fine JM, et al. Comparison of outcomes for low-risk outpatients and inpatients with pneumonia. A propensity-adjusted analysis. Chest. 2007;131:480-8.
- 9 Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Ortega M, Idoaga I, et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design. Clin Infect Dis. 2004;39:955-63.
- 10 Blasi F, Iori I, Bulfoni A, Corrao S, Costantino S, Legnani D. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments? Eur Respir J. 2008;32:902-10.
- 11 Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Candel González FJ. ¿Cuándo, dónde y cómo ingresar al paciente con neumonía adquirida en la comunidad? Rev Clin Esp. 2013;213:99-107.
- 12 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell D, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007;44(Supl 2):S27-72.
- 13 González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:173-80.
- 14 Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Laín N. ¿Es posible mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias? Arch Bronconeumol. 2010;46:445-50.
- 15 Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, Silver MP, Snow GL, Hale D. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. Chest. 2006;130:794-9.
- 16 Delgado M, Álvarez MM, Carrascosa I, Rodríguez-Velasco M, Barrios JL, Canut A. Uso rutinario del Pneumonia Severity Index en el servicio de urgencias: efecto sobre indicadores de proceso y resultado en



- neumonía adquirida en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:289-97.
- 17 Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR-SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2005;41:272-89.
  - 18 Julián-Jiménez A, Menéndez Villanueva R, Aspa Marco FJ, Candel González FJ, Dorca Sagatal J, González del Castillo J. Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Madrid: Edicomplet; 2008. (Consultado 1 Febrero 2013). Disponible en: [http://www.infurg-semes.org/es/documentos-de-consenso/2008/06/consenso\\_semes-separ\\_manejo\\_de\\_la\\_neumonía\\_adquirida\\_en\\_la\\_comunidad\\_en\\_urgencias.htm](http://www.infurg-semes.org/es/documentos-de-consenso/2008/06/consenso_semes-separ_manejo_de_la_neumonía_adquirida_en_la_comunidad_en_urgencias.htm)
  - 19 Julián-Jiménez A, González J, Candel FJ. Grupo NAC-INFURG-SEMES. Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Madrid: INFURG-SEMES;2011. (Consultado 1 Febrero 2013). Disponible en: [http://www.infurg-semes.org/es/guias-y-manuales/2012/10/manejo\\_de\\_la\\_neumonía\\_adquirida\\_en\\_la\\_comunidad\\_en\\_los\\_servicios\\_de\\_urgencias\\_formato\\_lectura.htm](http://www.infurg-semes.org/es/guias-y-manuales/2012/10/manejo_de_la_neumonía_adquirida_en_la_comunidad_en_los_servicios_de_urgencias_formato_lectura.htm)
  - 20 Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias*. 2012; 24: 348-56.
  - 21 Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? *Emergencias*. 2012;24:343-5.
  - 22 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-50.
  - 23 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference". *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8.
  - 24 Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373-83.
  - 25 Halm EA, Teirstein AS. Management of community acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2002;347:2039-45.
  - 26 Dambrava PG, Torres A, Vallés X, Mensa J, Marcos MA, Peñarroya G, et al. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *Eur Respir J*. 2008;32:892-901.
  - 27 Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 2010;138:121-9.
  - 28 Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2010;14:203.
  - 29 Renaud B, Coma E, Labarere J, Hayon J, Roy PM, Boureaux H, et al. Routine use of the pneumonia severity index for guiding the site-of-treatment decision of patients with pneumonia in the emergency department: a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007;44:41-9.
  - 30 Aujesky D, McCausland JB, Whittle J, Scott D, Yealy DM, Fine MJ. Reasons why emergency department providers do not rely on the Pneumonia Severity Index to determine the initial site of treatment for patients with pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2009;49:e100-108.
  - 31 Hinojosa Mena-Bernal J, Hinojosa Mena-Bernal C, González Sarmiento E, Almaraz Gómez A, Martín Santos S, Zapatero Gaviria A. Adecuación de los ingresos y de la asistencia facilitada a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Clin Esp*. 2011;211:179-86.

## Interventions to improve emergency-department management of community-acquired pneumonia

Julián-Jiménez A, Parejo Miguez R, Cuena Boy R, Palomo de los Reyes MJ, Laín Terés N, Lozano Ancín A

**Objectives:** To determine the impact of emergency-department interventions based on clinical practice guidelines for treating community-acquired pneumonia by analyzing and comparing management decisions (discharge vs admission; adequacy and timing of antibiotic treatment; additional tests ordered), results over time (until patient's condition stabilized, duration of hospital stay, emergency department revisits), and mortality (before and after interventions and up to 5 years).

**Methods:** Prospective, pre and postintervention study of cases between January 1, 2008, and July 31, 2012, in 4 phases (2 periods before introduction of interventions and 2 periods afterwards).

**Results:** In the patient groups just after introduction of the guidelines-based interventions and at the end of the study, time until the patient was stabilized decreased (by 0.54 days,  $P<.001$ ), and hospital stay was shorter (by 2.25 days,  $P<.001$ ). Mortality also fell: in-hospital mortality decreased from 20% to 4.3% ( $P<.001$ ), and 30-day mortality decreased from 15% to 5.5%, ( $P=.003$ ). Early, adequate use of antibiotics increased, and the total time on antibiotics decreased (by 2.25 days); time on intravenous antibiotics also decreased (by 1.96 days) (all comparisons,  $P<.001$ ). The pneumonia severity index (PSI) and biomarkers were helpful for making decisions to admit or discharge patients ( $P<.001$ ).

**Conclusion:** After implementation of clinical practice guidelines and use of the PSI, the emergency care of patients with community-acquired pneumonia improved. [*Emergencias* 2013;25:379-392]

**Keywords:** Community-acquired pneumonia. Emergency health services. Clinical practice guidelines. Biomarkers. Procalcitonin. Pneumonia Severity Index. Antibiotic. Mortality.



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



Original

## Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias

Agustín Julián-Jiménez<sup>a,\*</sup>, Jesús Timón Zapata<sup>b</sup>, Emilio José Laserna Mendieta<sup>b</sup>, Isabel Sicilia-Bravo<sup>b</sup>, María José Palomo-de los Reyes<sup>a</sup>, Ángeles Cabezas-Martínez<sup>b</sup>, Natividad Laín-Terés<sup>a</sup>, Josefa Estebaran-Martín<sup>a</sup>, Agustín Lozano-Ancín<sup>a</sup> y Rafael Cuenca-Boy<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

<sup>b</sup> Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

<sup>c</sup> Farmacología Clínica, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 29 de diciembre de 2012

Aceptado el 23 de abril de 2013

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Neumonía adquirida en la comunidad

Pneumonia Severity Index

Mortalidad

Urgencias

Biomarcadores

Bacteriemia

Procalcitonina

Proteína C reactiva

Proadrenomedulina

Lactato

### R E S U M E N

**Objetivos:** Analizar la utilidad y la capacidad de los biomarcadores (proteína C reactiva [PCR], región medial de la proadrenomedulina [MR-proADM], procalcitonina [PCT]) y lactato para pronosticar mortalidad a corto y medio plazo comparándolas con las escalas pronósticas de gravedad (EPG) habitualmente utilizadas en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y para orientar la sospecha etiológica de *Streptococcus pneumoniae* y bacteriemia.

**Métodos:** Estudio observacional, prospectivo y analítico de pacientes diagnosticados de NAC en un servicio de urgencias (SU). Se recogieron variables sociodemográficas, de comorbilidad, índice de Charlson, nivel de prioridad según el sistema español de triaje (SET), grados del *Pneumonia Severity Index* (PSI) y CURB-65 (acrónimo de confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad  $\geq 65$  años), criterios de NAC grave, estudios microbiológicos, determinaciones analíticas y de los biomarcadores. Se realizó seguimiento durante 180 días para calcular el poder pronóstico de mortalidad y el rendimiento diagnóstico de bacteriemia y etiológico.

**Resultados:** Se incluyeron 127 pacientes. La mortalidad a los 30 días fue del 10,3% (13) y a los 180 días de 22,6% (28). Los hemocultivos fueron positivos en 29 casos (23%) y se diagnosticó *S. pneumoniae* como patógeno causante en 28 (22,2%). El lactato y la MR-proADM consiguen un área bajo la curva ROC (ABC-ROC) para predecir mortalidad a los 30 días de 0,898 (IC 95%: 0,824-0,973;  $p < 0,0001$ ) y de 0,892 (IC 95%: 0,811-0,974;  $p < 0,0001$ ), respectivamente, y la MR-proADM, de 0,921 (IC 95%: 0,874-0,968;  $p < 0,0001$ ) a los 180 días. Para la predicción de bacteriemia la PCT obtiene un ABC-ROC de 0,952 (IC 95%: 0,898-1;  $p < 0,0001$ ) y con un punto de corte  $PCT \geq 0,95$  ng/ml, un valor predictivo negativo (VPN) del 97,8% y coeficiente de probabilidad positivo (CP+) de 9,03. Para predecir etiología por *S. pneumoniae* una  $PCT > 0,85$  ng/ml obtiene un valor VPN del 96,6% y CP+ de 5,89.

**Conclusiones:** En los pacientes con NAC la MR-proADM y el lactato presentan una capacidad pronóstica de mortalidad intrahospitalaria a los 30 días similar o superior al PSI, CURB-65, SET y criterios de NAC grave ( $p > 0,05$ ), mientras que para la predicción de mortalidad a 180 días la MR-proADM es superior a las EPG y al resto de biomarcadores ( $p < 0,05$ ), y aumenta su ABC al combinarla con el PSI, CURB-65 y SET. Por otro lado, la PCT consigue un gran rendimiento diagnóstico para descartar bacteriemia y orientar la etiología por *S. pneumoniae*.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Diagnostic and prognostic power of biomarkers to improve the management of community acquired pneumonia in the emergency department

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Community-acquired pneumonia

Pneumonia Severity Index

**Objectives:** To analyse the usefulness and performance of several biomarkers [C-reactive protein (CRP), mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), procalcitonin (PCT)] and lactate in predicting short- and medium-term mortality compared with the prognostic severity scales (PSS) usually employed for

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [agustinj@sescam.jccm.es](mailto:agustinj@sescam.jccm.es), [agustin.jj@wanadoo.es](mailto:agustin.jj@wanadoo.es) (A. Julián-Jiménez).

Mortality  
Emergency Department  
Biomarkers  
Bacteraemia  
Procalcitonin  
C-reactive protein  
Pro-adrenomedullin  
Lactate

community-acquired pneumonia (CAP) and in assessing the aetiological suspicion of infection by *Streptococcus pneumoniae* and bacteraemia.

**Methods:** Observational, prospective and analytical study was conducted on patients who were diagnosed with CAP in our emergency department (ED). The data collected included socio-demographic and comorbidity variables, Charlson index, priority level according to the Spanish Triage System (STS), stage in the Pneumonia Severity Index (PSI) and in the CURB-65 (confusion, urea, respiratory rate, blood pressure and age  $\geq 65$  years), criteria of severe CAP, microbiological studies, and biomarkers determinations. The patients were followed-up for 180 days to calculate the prognostic power and the diagnostic performance for bacteraemia and aetiology.

**Results:** A total of 127 patients were finally enrolled in the study. The 30-day mortality was 10.3% (13), and 22.6% (28) at 180 days. Blood cultures were positive in 29 patients (23%) and *S. pneumoniae* was identified as the responsible pathogen in 28 cases (22.2%). The area under the ROC curve (AUC-ROC) for lactate and MR-proADM to predict 30-day mortality was 0.898 (95% CI: 0.824-0.973;  $P < .0001$ ) and 0.892 (95% CI: 0.811-0.974;  $P < .0001$ ), respectively, and for MR-proADM at 180 days it was 0.921 (95% CI: 0.874-0.968;  $P < .0001$ ). The AUC-ROC for PCT to predict bacteraemia was 0.952 (95% CI: 0.898-1.000;  $P < .0001$ ) and, considering a cut-off value  $\geq 0.95$  ng/ml, the negative predictive value (NPV) and the likelihood ratio (LR+) were 97.8% and 9.03, respectively. Using a PCT cut-off value  $> 0.85$  ng/ml, the NPV and the LR+ were 96.6% and 5.89%, respectively, to predict a *S. pneumoniae* infection.

**Conclusions:** MR-proADM and lactate showed a similar or even better performance for 30-day intra-hospital mortality than PSI, CURB-65, STS and CAP severity criteria in patients diagnosed with CAP ( $P > .05$ ). Furthermore, the MR-proADM capacity to predict 180-day mortality was higher than PSS and the rest of biomarkers ( $P > .05$ ), and its AUC-ROC increased if it was used in combination with PSI, CURB65 and STS. The determination of PCT has a remarkable diagnostic performance to rule out bacteraemia and to orientate the aetiology towards a *S. pneumoniae* infection.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) representa la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en los países occidentales (10-14%) y es el origen de la mayoría de sepsis graves (SG) y shock sépticos (SS) que se atienden en los servicios de urgencias (SU)<sup>1-3</sup>. Existe gran variabilidad en el manejo de todos los aspectos diagnóstico-terapéuticos de los pacientes con NAC, lo que constituye una de las razones que explican la existencia de diferencias llamativas en las tasas de ingreso (22-61%), la consecución de diagnóstico microbiológico, la solicitud de estudios complementarios, la elección de la pauta antimicrobiana o la intensidad de cuidados ofrecida<sup>4,5</sup>. El 75% de todas las NAC son atendidas en los SU en algún momento de su evolución<sup>1-3</sup>, de ahí el importante papel del médico de urgencias (MU) en el manejo inicial de estos procesos, hecho que podrá marcar su evolución y su morbilidad<sup>6</sup>. De las decisiones más importantes que debe tomar el MU, determinar la necesidad de ingreso del paciente, su ubicación adecuada y los cuidados que se precisan van a condicionar tanto el pronóstico (morbimortalidad) como la decisión de solicitud de pruebas de laboratorio, los estudios microbiológicos, la elección de la pauta antimicrobiana inicial o la intensidad de la observación clínica, que constituyen los factores más determinantes en la evolución y en la mortalidad de estos pacientes<sup>7,8</sup>.

En la búsqueda de herramientas objetivas de ayuda para el clínico para intentar establecer el diagnóstico precoz, el pronóstico, la gravedad, la sospecha de bacteriemia y la posible etiología bacteriana de la NAC, últimamente se han publicado estudios y revisiones que señalan la utilidad de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRII) en los SU<sup>9-13</sup> y especialmente en la NAC<sup>14-22</sup>, que han incluido, entre otros, a la proteína C reactiva (PCR), las interleucinas (IL) 6 y 8, la proendotelina-1, la coceptina, el dímero D, el pro-péptido atrial natriurético (proANP), etc. Pero entre ellos destacan la región medial de la pro-adrenomedulina (MR-proADM)<sup>10,11,20,23-28</sup>, con resultados comparables a las escalas pronósticas de gravedad (EPG) en cuanto a la estimación de mortalidad a los 28-30, 90, 180 y 365 días, y la procalcitonina (PCT), muy sensible y específica para predecir infección bacteriana y poder orientar hacia el patógeno causante de la NAC<sup>29-31</sup>, su evolución clínica (a SG-SS)<sup>32,33</sup>, la posibilidad de bacteriemia<sup>18,19</sup>, la

mortalidad<sup>34,35</sup> y para servir de guía del tratamiento antibiótico (AB) en la NAC<sup>11,36</sup>. El lactato, considerado el mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular, está incluido en todas las recomendaciones de valoración de los pacientes con SG y SS en los SU<sup>37,38</sup>. Sus valores  $> 2,5$  mmol/l deben ser estrechamente vigilados y monitorizados clínicamente al ser un predictor independiente de gravedad (SG-SS), mala evolución clínica y mortalidad<sup>11</sup>. La PCR plantea bastantes limitaciones en su capacidad diagnóstica (de infección bacteriana, sepsis, SG-SS) y pronóstica (bacteriemia, mortalidad)<sup>10</sup>. La PCT es una proteína sintetizada primordialmente en la glándula tiroides y las células neuroendocrinas del pulmón, pero muchos otros tejidos pueden producir PCT en situaciones de infección bacteriana y sepsis y sus niveles tienen relación con la carga bacteriana y/o la concentración de endotoxina<sup>11</sup>. Como nuevo BMRII, desde hace unos años se utiliza la MR-proADM. Dado que la medición de adrenomedulina (ADM) es difícil (vida media corta y gran unión a receptores), se utiliza la MR-proADM, que tiene más estabilidad<sup>26</sup>. Su concentración aumenta en las situaciones de estrés celular y es reconocida como BMRII. La MR-proADM se ha mostrado superior respecto a la PCT en la capacidad predictiva de mortalidad a corto (7-30 días) y medio plazo (90-180 días), e incluso en estudios con seguimiento de un año<sup>7,10,23,25</sup>.

En cuanto a la orientación etiológica, se encuentra mayor inflamación sistémica y niveles más elevados de BMRII en las NAC con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* que progresan a SG o SS. Este patógeno hay que sospecharlo si la PCT es  $> 1-2$  ng/ml, y en esta situación habría que plantear el cubrir empíricamente la posibilidad de una NAC bacteriémica<sup>19,22,29,39</sup>.

Respecto a la valoración pronóstica de la NAC, la combinación de los BMRII (PCR, MRproADM o PCT) con las EPG ha demostrado aumentar la capacidad predictiva de estas y ser la asociación con mayor poder pronóstico por encima de cualquier estimación individual de una EPG o un BMRII<sup>15,25,28</sup>, por lo que si están disponibles en los SU podrían mejorar la adecuación de los ingresos en la NAC<sup>7</sup>, pero no debe olvidarse considerar si el paciente ha recibido tratamiento AB previamente, ya que los niveles de PCT, PCR y leucocitos se modifican y alteran su capacidad predictiva en pacientes que los recibieron en las 72 h anteriores<sup>10</sup>.

Los objetivos de este trabajo fueron analizar y comparar la posible utilidad y capacidad predictiva de gravedad, mortalidad a corto

y medio plazo, bacteriemia y posible etiología bacteriana (especialmente *S. pneumoniae*) en la NAC de algunos de los BMRII más utilizados y prometedores en los SU [PCR, MR-proADM, PCT, lactato] junto a otros parámetros analíticos, EPG y al sistema español de triaje (SET).

## Pacientes y método

### Sitio del estudio

El estudio se realizó en el Complejo Hospitalario de Toledo, un centro de tercer nivel de 780 camas perteneciente al Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM) y con un área de referencia de 437.000 personas.

### Diseño del estudio

Estudio observacional, prospectivo y analítico de pacientes diagnosticados de NAC en un SU. Se realizó un seguimiento del paciente durante 180 días.

### Periodos del estudio y población estudiada

Desde diciembre de 2011 hasta mayo de 2012 se incluyó de forma consecutiva a los pacientes adultos ( $\geq 14$  años) diagnosticados de NAC en el SU. Se definió NAC ante la existencia de una clínica aguda compatible (tos, disnea, fiebre, dolor torácico pleurítico, alteración del nivel de consciencia, etc.) y su demostración radiológica (presencia de infiltrado/s pulmonar/es no conocidos previamente). Se excluyó a los pacientes inmunodeprimidos (con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, pacientes con trasplante de víscera sólida, esplenectomía, tratados con 10 mg o más de prednisona al día o equivalentes durante más de 30 días, o tratados con otros agentes inmunodepresores en el último año), los hospitalizados en los 30 días previos, los pacientes con otro diagnóstico agudo cardiovascular o pleuropulmonar simultáneo con el de NAC, los que tuvieron un diagnóstico final de tuberculosis o absceso de pulmón y a los que no se mantuvo el diagnóstico de NAC o se cambió durante el tiempo que duró el estudio. Tampoco se incluyó en el estudio a los pacientes que fueron diagnosticados de un segundo episodio de NAC durante el periodo del mismo. El estudio cumplía las normas éticas de nuestro hospital y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro centro. Todos los datos codificados se manejaron con confidencialidad y con el único conocimiento del equipo investigador. El seguimiento de todos los pacientes se realizó a través de la historia clínica informatizada del SU, hospitalaria y de atención primaria y con contacto telefónico previo consentimiento cuando fue necesario confirmar algún dato de seguimiento. El estudio no supuso ninguna intervención terapéutica ni tuvo ninguna implicación clínica.

### Variables recogidas

En todos los pacientes se realizó el protocolo de estudio establecido que incluía el cálculo del valor o grado y la recogida de todas las variables sociodemográficas, clínicas, exploratorias, analíticas y radiológicas incluidas en el *Pneumonia Severity Index* (PSI)<sup>40</sup>, en la escala CURB-65 (acrónimo de confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial y edad  $\geq 65$  años)<sup>41</sup>, en los criterios de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y NAC grave (NACG) del año 2007 de *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society* (IDSA/ATS)<sup>3</sup> y en los criterios de definición de sepsis, SG y SS según la conferencia de expertos de sepsis de 2001<sup>42</sup>. Se calculó el valor del índice de Charlson<sup>43</sup> original y ponderado por la edad y el nivel de prioridad y clasificación en el SU según el SET<sup>44</sup> (sistema estructurado de priorización de la asistencia en el SU según

estimación de gravedad clínica en el momento de la valoración del paciente). A estas variables se añadieron: la toma de tratamiento antimicrobiano previo (durante las 72 h antes de su consulta en el SU), ser fumador, el número de comorbilidades incluyendo las recogidas en el PSI más diabetes y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tiempo de sintomatología previa, el tratamiento con oxígeno crónico domiciliario, el registro de pulsioximetría (saturación de O<sub>2</sub>), la solicitud y valores de PCR, PCT, lactato, recuento de leucocitos y proporción de cayados. Se reservó parte del plasma para la posterior determinación de la MR-proADM. Los estudios microbiológicos fueron sistemáticamente realizados (hemocultivos, antigenuria en orina, cultivo de esputo, serologías para virus y bacterias (segunda muestra a los 30 días) y diagnóstico directo de virus (estos últimos ante la sospecha clínica). La mortalidad en los ingresados en planta y en la UCI y la global a los 30 días (corto plazo) y a los 180 días (medio plazo) se consideraron como las variables primarias, y como variables de resultado secundarias se incluyeron: tiempos de estabilización clínica según los criterios de Halm<sup>45</sup> y de estancia hospitalaria, consecución de diagnóstico microbiológico y patógenos confirmados, existencia de bacteriemia, antigenuria positiva, destino del paciente (alta, observación, unidad de corta estancia, planta, UCI o fallecimiento en el SU).

### Definiciones, técnicas y métodos establecidos para las muestras

Se definió como NACG y su necesidad de valoración por UCI cuando los pacientes cumplieran un criterio mayor o 3 menores según la normativa IDSA/ATS de 2007<sup>3</sup>. Para valorar el pronóstico de los pacientes con NAC y la decisión de ingreso se utilizó el PSI o índice de gravedad de la neumonía (IGN), cuyas clases de riesgo se crearon de acuerdo con las propuestas de los autores originales<sup>40</sup>. La priorización de la asistencia de los pacientes en el SU se realizó por el SET<sup>44</sup> que clasifica a los pacientes en 5 niveles (I: prioridad absoluta con atención inmediata, II: situaciones muy urgentes de riesgo vital o inestabilidad, III: urgente pero estable hemodinámicamente con potencial riesgo vital que probablemente exige pruebas diagnósticas y/o terapéuticas, IV: urgencia menor, potencialmente sin riesgo vital para el paciente, y V: no urgencia). Las técnicas y métodos utilizados en las muestras se describen en la [tabla 1](#).

### Análisis estadístico

Se utilizaron medias y sus desviaciones estándar (DE), rangos, medianas y porcentajes, según procediera, para describir las características demográficas, comorbilidades, clínicas y radiológicas. Además, para la estimación de los valores poblacionales se calcularon los límites de los intervalos de confianza (IC) al 95% de medias y porcentajes (binomiales exactos, en este caso). Para la comparación de la distribución de los biomarcadores, lactato y recuento de leucocitos entre los grupos formados según el PSI (I-III frente a IV-V), la presencia o ausencia de bacteriemia, la etiología (neumococo frente al resto de patógenos), la existencia o no de SG y SS y la toma de AB previo se utilizaron las pruebas de ji al cuadrado o exacta de Fisher, la t de Student y la U de Mann-Whitney, según fueran aplicables. Se consideró como significativo un valor de  $p < 0,05$  y todos los contrastes fueron bilaterales. La eficacia de los distintos biomarcadores para el diagnóstico de bacteriemia y del *S. pneumoniae* como patógeno causal, y para la predicción de mortalidad intrahospitalaria, a los 30 y 180 días se estudió mediante el análisis de las curvas ROC (*receiver operating characteristic*). Así, para la estimación del rendimiento diagnóstico poblacional se calculó el IC95% del área bajo la curva (ABC) de la curva ROC de cada marcador y se comparó frente al valor neutro (0,5). Los errores estándar de las ABC se calcularon por métodos no paramétricos. Además, se comparó la ABC-ROC del biomarcador con mayor rendimiento diagnóstico en cada uno de los resultados estudiados con



**Tabla 1**  
Métodos y técnicas aplicadas en el procesamiento de las muestras

<b>PCR</b>	Valores de referencia de nuestro laboratorio: PCR: 0-8 mg/l. Método de determinación: inmunoanálisis enzimático cuantitativo (Slides VITROS CRP®). Sensibilidad: 1 mg/l
<b>PCT</b>	Valores de referencia: <0,5 ng/ml. Método: inmunoanálisis cuantitativo de electroquimioluminiscencia ELECSYS (BRAHMS PCT®). Sensibilidad: 0,02 ng/ml
<b>Lactato</b>	Gasometría arterial y venosa (sangre total), valores de referencia: 5-20 mg/dl (0,55-2,22 mmol/l). Determinación por amperometría (electrodo selectivo). Sensibilidad: 0,3 mmol/l
<b>MR-proADM</b>	Valores de referencia (mediana): <0,39 nmol/l. Percentil 97,5%: <0,55 nmol/l. Método inmunoanálisis de fluorescencia (TRACE) en muestras de plasma-EDTA (Kryptor, BRAHMS AG®, Hennigsdorf, Alemania) de valoración cuantitativa. Sensibilidad: 0,05 nmol/l. Los reactivos para el presente estudio fueron suministrados por Thermo Scientific (BRAHMS Iberia S.L.).
<b>Hemocultivos</b>	Dos frascos aeróbicos y 2 anaerobios (BD BACTEC®) procesados mediante el sistema automático Bactec/Alert® (BioMérieux, Durham, N.C.)
<b>Antigenuria para neumococo</b>	Método de inmunocromatografía de membrana (Binax NOW®)
<b>Antigenuria para Legionella</b>	Método de inmunocromatografía de membrana (Binax NOW®). <i>Legionella pneumophila</i> serogrupo 1
<b>Espuito</b>	Cultivo con siembra directa cuando fueron adecuados ( <i>Legionella</i> : inmunofluorescencia directa Ag. <i>Legionella pneumophila</i> )
<b>Diagnóstico directo virus</b>	-Pruebas de detección de antígeno en muestras respiratorias (exudado nasofaríngeo, aspirado nasofaríngeo, lavado broncoalveolar, aspirado bronquial): método inmunocromatografía para antígenos de virus respiratorio sincitial y virus influenza A y B -Pruebas de detección genómica en muestras respiratorias (exudado nasofaríngeo, aspirado nasofaríngeo, lavado broncoalveolar, aspirado bronquial). Método PCR tiempo real: ARN virus respiratorio sincitial, ARN virus influenza A y B, ADN citomegalovirus
<b>Diagnóstico indirecto (serología) virus y bacterias</b>	-Enzimoimmunoanálisis (EIA): anticuerpos IgM e IgG anti <i>Clamydophila pneumoniae</i> , anti <i>Mycoplasma pneumoniae</i> y anti citomegalovirus -Inmunofluorescencia indirecta (IFI): anticuerpos IgG anti <i>Legionella pneumophila</i> serogrupos 1-6 -Fijación de complemento: anticuerpos totales anti virus respiratorio sincitial, anti virus influenza A, anti virus influenza B, anti virus parainfluenza y anti adenovirus

MR-proADM: región medial de la pro-adrenomedulina; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina.

las ABC del resto de BMRII mediante el método descrito por Hanley y McNeil<sup>46</sup>. Se determinaron los puntos de corte en los valores de los BMRII con mayor capacidad diagnóstica que maximizaba la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos (VP) y falsos positivos (FP) mediante el índice de Youden. Se halló la sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN), el coeficiente de probabilidad positivo (CP+) y negativo (CP-) para cada resultado estudiado así como sus IC 95% por métodos binomiales exactos y por el de Taylor para los CP. Para el estudio de la capacidad predictiva de mortalidad a los 30 y 180 días de las combinaciones de la MR-proADM con las escalas PSI, CURB-65 y SET se elaboró un modelo de ajuste por regresión logística diferenciado en las variables independientes (MR-proADM y PSI, MR-proADM y CURB-65 y MR-proADM y SET). Las probabilidades así calculadas fueron sometidas a un análisis de curvas ROC y a los mismos procedimientos que los marcadores individuales. Para medir la correlación entre variables se usó el coeficiente de correlación de Pearson. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 11 para Windows, MS-Excel y la calculadora para pruebas diagnósticas realizada elaborada por J. Zamora y V. Abaira, de la unidad de bioestadística del Hospital Ramón y Cajal (disponible en: <http://www.hrc.es/investigacion/diag/herramientas.htm#soft>).

## Resultados

Durante los meses que duró el estudio se atendieron 465 urgencias/día y la incidencia de la NAC en pacientes  $\geq 14$  años supuso el 0,96% de todos los enfermos vistos en el SU (3,5 casos/1.000 habitantes/año). Se incluyeron 165 pacientes consecutivos que cumplían los criterios de inclusión, de los cuales 39 (23,6%) fueron excluidos durante el ingreso o el seguimiento por no confirmarse el diagnóstico de NAC o asociarse este a otros diagnósticos cardiovasculares agudos (no considerados como complicaciones de la propia NAC) que podrían interferir en los niveles de biomarcadores. Así, un total de 127 pacientes se incorporaron al estudio. La edad media fue de  $65,80 \pm 20,02$  años, y 74 de ellos eran hombres (58,3%).

Las características sociodemográficas, clínicas y de gravedad, las comorbilidades (y el cálculo del índice de Charlson original y ponderado) y la distribución de los pacientes según la clasificación del PSI,

escala CURB-65 y SET de todos los enfermos del estudio se muestran en la [tabla 2](#).

Las características radiológicas, gasométricas, hallazgos de laboratorio y valores de los BMRII (PCR, PCT y MR-proADM) y lactato (valores globales y por grupos de gravedad estimada según el PSI) se muestran en la [tabla 3](#). El número de leucocitos, una proporción de > 10% de cayados y la PCR no se relacionaron significativamente con los niveles del PSI ( $p > 0,05$ ), pero sí existieron diferencias significativas entre grupos de PSI I-III y PSI IV-V en los valores medios de PCT ( $p = 0,001$ ), lactato ( $p < 0,001$ ) y MR-proADM ( $p < 0,001$ ).

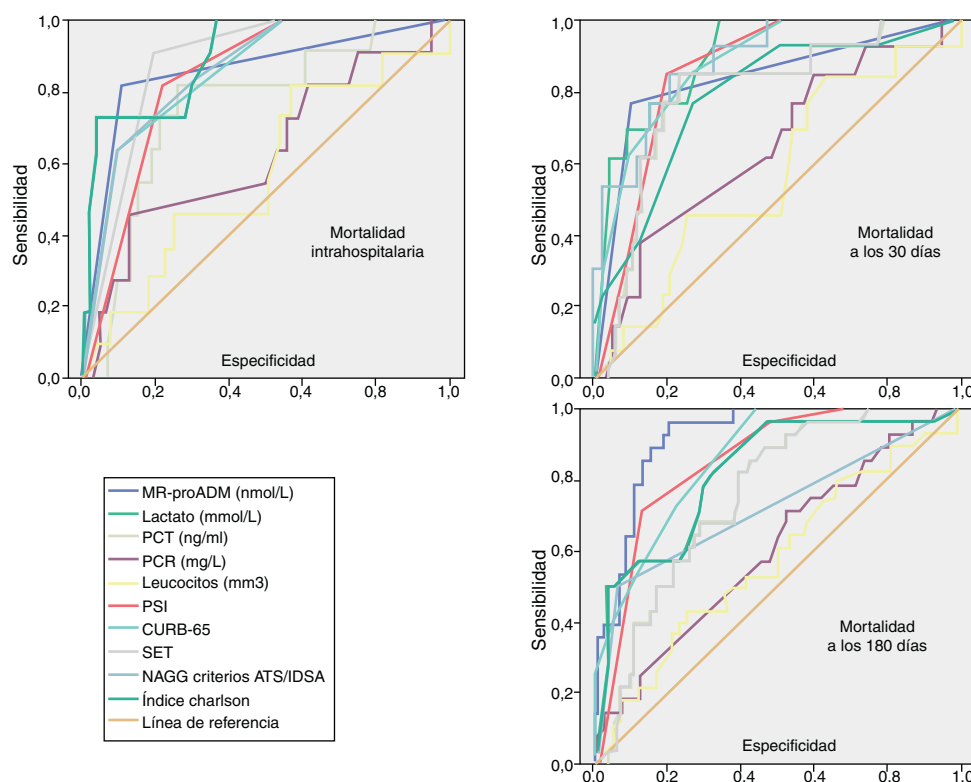
La mortalidad global intrahospitalaria fue del 8,3% (11), a los 30 días fue del 10,3% (13) y a los 180 días de 22,6% (28). El destino inicial de los pacientes desde el SU, los tiempos de estancia hospitalaria y de estabilización clínica se describen en la [tabla 4](#).

La identificación del patógeno causante de la NAC se realizó en 60 casos (46,8%), con la siguiente distribución: *S. pneumoniae* 24 (19%), *Legionella* sp. 6 (4,8%), *Mycoplasma pneumoniae* 4 (3,2%), *Chlamydomphila pneumoniae* 4 (3,2%), *Enterobacteriaceae* sp. 4 (3,2%), *Pseudomonas* sp. 3 (2,4%), *Haemophilus influenzae* 2 (1,6%), *Staphylococcus aureus* 2 (1,6%), *Moraxella catarrhalis* 1 (0,8%), virales 5 (4%) y 4 mixtas (*S. pneumoniae* más virus o atípicas) (3,2%). En un caso se perdieron las muestras microbiológicas. De los 126 hemocultivos realizados fueron positivos 29 (23%), en 23 de ellos (79,3%) se aisló *S. pneumoniae*, y de las 126 muestras en orina, en 25 (19,8%) se obtuvo una antigenuria positiva: 20 para neumococo (80%) y 5 para *Legionella* (20%). En 12 de los 45 cultivos de esputo sembrados se consiguió el diagnóstico microbiológico. Se procesaron 96 muestras serológicas para virus y bacterias atípicas, resultando positivas 13, y el diagnóstico directo de virus influenza se realizó en 4 ocasiones.

## Utilidad y capacidad de los biomarcadores para pronosticar mortalidad y su rendimiento diagnóstico

En la [figura 1](#) se describen los valores de ABC-curvas ROC de los BMRII (MR-proADM, PCT, PCR), lactato, recuento de leucocitos, PSI, CURB-65, SET, criterios NACG y del índice de Charlson para la capacidad de predicción de mortalidad intrahospitalaria a los 30 y 180 días.

Para la predicción de mortalidad intrahospitalaria (en el SU o hasta el alta), tanto el lactato como la MR-proADM son los BMRII



	Intrahospitalaria ROC-ABC (IC 95%) Valor de p	30 días ROC-ABC (IC 95%) Valor de p	180 días ROC-ABC (IC 95%) Valor de p
MR-proADM (nmol/L)	0,865 (0,771-0,959) p < 0,0001	0,892 (0,811-0,974) p < 0,0001	0,921 (0,874-0,968) p < 0,0001
Lactato (mmol/L)	0,897 (0,808-0,985) p < 0,0001	0,898 (0,824-0,973) p < 0,0001	0,817 (0,726-0,908) p < 0,0001
PCT (ng/ml)	0,761 (0,620-0,902) p = 0,004	0,796 (0,671-0,922) p < 0,0001	0,761 (0,673-0,849) p < 0,0001
PCR (mg/L)	0,634 (0,449-0,820) p = 0,142	0,648 (0,487-0,808) p = 0,082	0,609 (0,491-0,728) p = 0,079
Leucocitos (mm3)	0,579 (0,397-0,760) p = 0,389	0,579 (0,416-0,741) p = 0,354	0,583 (0,460-0,705) p = 0,185
PSI	0,850 (0,766-0,930) p < 0,0001	0,869 (0,795-0,943) p < 0,0001	0,866 (0,798-0,930) p < 0,0001
CURB-65	0,860 (0,763-0,957) p < 0,0001	0,874 (0,804-0,964) p < 0,0001	0,870 (0,806-0,934) p < 0,0001
SET	0,875 (0,801-0,950) p < 0,0001	0,862 (0,783-0,939) p < 0,0001	0,866 (0,802-0,934) p < 0,0001
Criterios NACG IDSA/ATS 2007	0,857 (0,721-0,990) p < 0,0001	0,836 (0,698-0,974) p < 0,0001	0,719 (0,596-0,842) p = 0,001
Índice de Charlson	0,778 (0,625-0,930) p = 0,002	0,798 (0,665-0,930) p = 0,001	0,728 (0,624-0,831) P < 0,001

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; SUH: servicio de urgencias hospitalario; MR-proADM: región medial de la pro-adrenomedulina; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; PSI: Pneumonia Severity Index; CURB65: acrónimo de Confusión, Urea  $\geq 7$  mol/L, frecuencia Respiratoria  $\geq 30$ , presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg o diastólica  $< 60$  mmHg y edad  $\geq 65$  años; SET: sistema español de triaje; NACG: neumonía adquirida en la comunidad grave; IDSA/ATS: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society; ROC-ABC: Receiver Operating Characteristic-área bajo la curva; IC: intervalo de Confianza.

Valor de la p: indica el riesgo de error tipo I en el contraste de la hipótesis nula de que el ABC-ROC es igual a 0,5.

**Figura 1.** Capacidad predictiva de mortalidad de los biomarcadores en la NAC.

que consiguen los mejores resultados y superan ligeramente a la capacidad predictiva de mortalidad del PSI, CURB-65, SET o criterios de NACG. No existen diferencias significativas ( $p > 0,05$  en todos los casos) entre el ABC-ROC del lactato y las de MR-proADM, PSI, CURB-65, criterios NACG y SET. En cuanto a las escalas pronósticas, el SET consigue mejor ABC que el PSI, CURB-65 y criterios de NACG ( $p > 0,05$ ). La PCR, PCT y el recuento de leucocitos muestran menor capacidad predictiva que el lactato y MR-proADM. El índice de Charlson es menor que el resto de EPG y el SET ( $p > 0,05$ ).

Para el lactato, el punto de corte (PC) con mayor capacidad diagnóstica encontrado fue de 3,38 mmol/l (30,5 mg/dl), y para la MR-proADM, de 1,92 nmol/l (todos los valores de los rendimientos diagnósticos se muestran en la [tabla 5](#)).

En relación con la mortalidad a los 30 días los resultados son muy parecidos a los descritos para la mortalidad intrahospitalaria, con un ligero aumento de las ABC del PSI, CURB-65, PCT, PCR y MR-proADM). El ABC-ROC del lactato y la MR-proADM son casi superponibles con la misma relación comparativa con PSI, CURB-65, SET y criterios NACG. La PCR y el recuento de leucocitos no ofrecen

**Tabla 2**  
Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con NAC (n = 127)

<b>Demográficas</b>	
Edad media en años $\pm$ DE; mediana (rango)	65,80 $\pm$ 20,02; 68 (14-99)
Sexo (hombre)	74 (58,3%)
Procedencia (residencia)	20 (15,7%)
Toma previa de AB en las 72 h previas	49 (38,6%)
Fumador	42 (38,9%)
<b>Comorbilidades</b>	
Neoplasia oncohematológica	19 (15%)
Enfermedad hepática	4 (3,1%)
Enfermedad cardiaca congestiva	32 (25,4%)
Enfermedad cerebrovascular	11 (8,7%)
Enfermedad renal	9 (7,1%)
Diabetes	23 (18,1%)
EPOC	36 (28,3%)
OCD	12 (9,4%)
Número comorbilidades $\pm$ DE <sup>a</sup> , mediana (rango)	1,04 $\pm$ 1,05; 1 (0-4)
Índice de Charlson $\pm$ DE, mediana (rango)	1,79 $\pm$ 1,46; 2 (0-6)
Casos con IC = 0	29 (22,8%)
Casos con IC = 1	31 (24,4%)
Casos con IC $\geq$ 2	67 (52,7%)
Índice de Charlson ponderado $\pm$ DE <sup>b</sup> , mediana(rango)	4,13 $\pm$ 2,88; 4 (0-10)
Casos con IC ponderado = 0	24 (18,9%)
Casos con IC ponderado = 1	6 (4,7%)
Casos con IC ponderado = 2-5	51 (40,1%)
Casos con IC ponderado $\geq$ 6	46 (36,2%)
<b>Clínicas y de gravedad</b>	
Confusión-alteración de consciencia	22 (17,3%)
Temperatura $< 35^{\circ}\text{C}$ o $> 40^{\circ}\text{C}$	10 (7,9%)
Hipotermia $< 36^{\circ}\text{C}$	7 (5,5%)
Criterios de sepsis	66 (52%)
Criterios de sepsis grave	18 (14,2%)
Criterios de shock séptico	5 (3,9%)
Utilización de ventilación mecánica	10 (7,9%)
NACG	21 (16,5%)
PAS $< 90$ mmHg	18 (14,2%)
FC $> 125$ lpm	30 (23,6%)
FR $> 30$ rpm	44 (34,6%)
Temperatura $< 35^{\circ}\text{C}$ o $> 40^{\circ}\text{C}$	10 (7,9%)
<b>Escalas y valoración pronóstica</b>	
Valor PSI puntos $\pm$ DE, mediana (rango)	101,58 $\pm$ 43,79; 103 (19-210)
Distribución por grupos de PSI (IGN)	
Pacientes con PSI I	19 (15%)
Pacientes con PSI II	17 (13,4%)
Pacientes con PSI III	21 (16,5%)
Pacientes con PSI IV	39 (30,7%)
Pacientes con PSI V	31 (24,4%)
Distribución por grupos de CURB-65	
Pacientes con CURB-65 0	32 (25,2%)
Pacientes con CURB-65 1	24 (18,9%)
Pacientes con CURB-65 2	31 (24,4%)
Pacientes con CURB-65 3	23 (18,1%)
Pacientes con CURB-65 4	10 (7,9%)
Pacientes con CURB-65 5	7 (5,5%)
Distribución por grupos del SET	
Pacientes con SET I	5 (3,9%)
Pacientes con SET II	27 (21,3%)
Pacientes con SET III	37 (29,1%)
Pacientes con SET IV	39 (30,7%)
Pacientes con SET V	19 (15%)

AB: antibiótico; CURB-65: acrónimo de confusión, urea  $\geq 7$  mol/l, FR  $\geq 30$ , PAS  $< 90$  mmHg o diastólica  $< 60$  mmHg y edad  $\geq 65$  años; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; IC: índice de Charlson; IGN: índice de gravedad de la neumonía; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; NACG: neumonía adquirida en la comunidad grave; OCD: oxígeno crónico domiciliario; PAS: presión arterial sistólica; PSI: Pneumonia Severity Index; SET: Sistema Español de Triage.

Los porcentajes excluyen los datos perdidos si los hubiere.

<sup>a</sup> Incluye: neoplasia, enfermedad hepática, enfermedad cardiaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal, diabetes y EPOC.

<sup>b</sup> Índice Charlson ponderado por la edad (se añade un punto al valor del índice de Charlson por cada década a partir de los 50 años).

un rendimiento diagnóstico significativo ( $p > 0,05$ ). A los 30 días la MR-proADM es la variable que ofrece mayor ABC, aunque no con diferencias significativas ( $p > 0,05$  en todos los casos) frente al ABC del lactato y las de PSI, CURB-65, criterios NACG y SET.

El PC con mayor capacidad diagnóstica encontrado para la MR-proADM fue de 1,85 nmol/l (todos los valores de los rendimientos diagnósticos se muestran en la [tabla 5](#)).

Por otro lado, en la [tabla 6](#) se muestran los valores de los modelos combinando las respectivas ABC-ROC de MR-proADM con el PSI, CURB-65 y SET que obtienen un mayor poder pronóstico que estas de forma individual. No hay diferencias significativas al comparar las combinaciones de MR-proADM con PSI, CURB-65 y SET entre ellas ( $p < 0,05$ ). La combinación de MR-proADM + PSI tiene una S del 100%, una E del 79%, un VPN del 100% y un CP+ de 4,8.

Para la predicción de mortalidad a 180 días sí existen diferencias más evidentes en cuanto al poder de predicción, de manera que la MR-proADM se muestra claramente superior al resto de BMRII y a las escalas pronósticas y de gravedad, consiguiendo un ABC-ROC de 0,921 (IC 95%: 0,874-0,968) a los 180 días, claramente superior al resto. La PCR y los leucocitos tampoco alcanzan significación estadística ( $p > 0,05$ ) ni valor pronóstico útil (todos los resultados en la [figura 1](#)).

El PC con mayor capacidad diagnóstica encontrado de la variable con mayor poder pronóstico (MR-proADM) fue de 1,56 nmol/l (los valores de los rendimientos diagnósticos se muestran en la [tabla 5](#)). Finalmente, en la [tabla 6](#) se muestran los valores de los modelos combinando las respectivas ABC-ROC de MR-proADM con el PSI, CURB-65 y SET, que obtienen un mayor poder pronóstico que estas de forma individual. No hay diferencias significativas al comparar las combinaciones de MR-proADM con PSI, CURB-65 y SET entre ellas ( $p < 0,05$ ). La combinación de MR-proADM + PSI tiene una S del 100%, una E del 81%, un VPN del 100% y un CP+ de 5,2.

#### Utilidad y capacidad de los biomarcadores para pronosticar bacteriemia y etiología por *Streptococcus pneumoniae*

En la [figura 2](#) se describen los valores de ABC-ROC de los BMRII (MR-proADM, PCT, PCR), lactato, recuento de leucocitos y formas jóvenes (cayados) para predecir la existencia de bacteriemia en los pacientes con NAC. Aunque la ABC-ROC obtenida del lactato y de la MR-proADM son significativas, la PCT muestra una capacidad muy superior a estas y a la PCR, leucocitos o existencia  $> 10\%$  de cayados (en todos los casos con  $p < 0,05$ ). Los niveles medios de PCT comparando los grupos de NAC sin y con bacteriemia tienen diferencias muy significativas ( $1,37 \pm 9,92$  vs  $13,26 \pm 22,92$  ng/ml;  $p < 0,0001$ ). También existen diferencias entre los valores medios de lactato ( $1,34 \pm 0,82$  vs  $2,73 \pm 1,04$  mmol/l;  $p < 0,01$ ), de PCR ( $76,69 \pm 49,37$  vs  $93,75 \pm 37,58$  mg/l;  $p < 0,01$ ) y de MR-proADM ( $1,28 \pm 1,20$  vs  $3,03 \pm 2,93$  nmol/l;  $p < 0,01$ ), pero el recuento de leucocitos no resultó significativo ( $p = 0,057$ ). El ABC de la PCT para predicción de bacteriemia es la mayor y ofrece un muy elevado rendimiento diagnóstico, con diferencias significativas con los otros BMRII ( $p < 0,05$ ). El PC con mayor capacidad diagnóstica encontrado para la PCT fue de 0,95 ng/ml (los valores y rendimientos diagnósticos se muestran en la [tabla 5](#)).

En la [figura 3](#) se describen los valores de ABC-ROC de los BMRII, lactato, recuento de leucocitos y formas jóvenes (cayados) para predecir el diagnóstico de *S. pneumoniae* como patógeno de la NAC. Los niveles medios de PCT medidos en las NAC sin y con confirmación de *S. pneumoniae* tienen diferencias significativas ( $1,48 \pm 9,83$  vs  $14,80 \pm 25$  ng/ml;  $p < 0,001$ ). También el caso del lactato ( $1,49 \pm 0,90$  vs  $2,38 \pm 1,34$  mmol/l;  $p < 0,01$ ) y de MR-proADM ( $1,41 \pm 1,30$  vs  $2,76 \pm 3,21$  nmol/l;  $p < 0,01$ ), pero no ocurre así con los valores del recuento de leucocitos ni de la PCR ( $p = 0,17$  y  $p = 0,12$ , respectivamente). Y como ocurre para la predicción de bacteriemia, la PCT es la única que ofrece una ABC-ROC con un rendimiento

**Tabla 3**

Características radiológicas, gasométricas y hallazgos de laboratorio en los pacientes con NAC (n = 127)

<b>Radiológicas y gasométricas</b>				
Infiltrado unilobar/multilobar/bilateral [n (%)]	87/27/13 (68,5-21,3-10,2%)			
Derrame pleural	25 (19,7%)			
pH arterial < 7,35	15 (12,7%)			
PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250	15 (12,2%)			
PO <sub>2</sub> < 60 mmHg o SatO <sub>2</sub> < 90 mmHg	59 (48%)			
<b>Hallazgos de laboratorio</b>				
Urea > 45 mg/dl	60 (47,2%)			
Urea > 64 mg/dl o Cr > 1,5 mg/dl	24 (18,9%)			
Sodio < 130 mEq/l	8 (6,3%)			
Glucemia > 250 mg/dl	9 (7,1%)			
Hematocrito < 30%	17 (13,4%)			
Leucocitosis > 12.000/mm <sup>3</sup> o > 10% cayados	66 (52%)			
Leucopenia < 4.000/mm <sup>3</sup>	7 (5,5%)			
Trombocitopenia < 100.000/mm <sup>3</sup>	7 (5,5%)			
Bacteriemia confirmada	29 (23%)			
Antigenuria positiva	25 (19,8%)			
Número de plaquetas ± DE, mediana (rango)	226.817,32 ± 104.367,34; 206.000 (78.000-832.000)			
	Pacientes PSI I-III	Pacientes PSI IV-V		Valor p
<b>Recuento de leucocitos y niveles de biomarcadores según IGN o PSI (I-III y IV-V)</b>				
Número de leucocitos <sup>a</sup> (mm <sup>3</sup> ) ± DE, mediana (rango)	12.523,21 ± 5.093,16	13.488,57 ± 8.118,35		0,951
13.068,50 ± 6.903,32; 12.400 (600-50.900)				
Recuento > 10% de cayados <sup>a</sup> (bandas) n (%)	6 (10,7%)	16 (22,9%)		0,076
22 (17,32%)				
Lactato <sup>a</sup> (mmol/l) ± DE, mediana (rango)	1,18 ± 0,78	2,03 ± 1,08		<0,001
1,33 ± 1,05; 1,32 (0,55-4,66)				
Niveles PCR <sup>a</sup> (mg/l) ± DE, mediana (rango)	74,16 ± 44,37	86,33 ± 49,17		0,087
80,73 ± 47,13; 88,50 (7-354)				
Niveles PCT <sup>a</sup> (ng/ml) ± DE, mediana (rango)	3,07 ± 12,14	5 ± 16,63		0,001
4,11 ± 14,72; 0,26 (0,02-100)				
Niveles MR-proADM <sup>a</sup> (nmol/l) ± DE, mediana (rango) 1,6825 ± 1,8904 (0,0500-15,9700) 1,1710	0,889 ± 0,640	2,320 ± 2,296		<0,001

DE: desviación estándar; IGN: índice de gravedad de la neumonía; MR-proADM: región medial de la pro-adrenomedulina NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PSI: Pneumonia Severity Index.

Los porcentajes excluyen los datos perdidos si los hubiere.

<sup>a</sup> Niveles globales de los biomarcadores, lactato y recuento de leucocitos en todos los pacientes.

**Tabla 4**

Características de evolución y destino en los pacientes con NAC (n = 127)

<b>Días ± DE, mediana(rango)</b>	
Estancia hospitalaria	8,46 ± 5,75; 7 (1-27)
Estabilización clínica	2,96 ± 1,78; 3 (1-9)
Clínica previa	3,48 ± 1,67; 3 (1-9)
<b>Destino inicial de los pacientes, n (%)</b>	
Alta	22 (17,3%)
Observación y alta	12 (9,4%)
UCE	12 (9,4%)
Planta	72 (56,7%)
UCI	9 (7,1%)
<b>Mortalidad, n (%)</b>	
Intrahospitalaria (incluye SUH) (n = 127)	
116 supervivientes	11 (8,7%)
A los 30 días (n = 126)	
113 supervivientes	13 (10,3%)
A los 180 días (n = 124)	
96 supervivientes	28 (22,6%)

DE: desviación estándar; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; SUH: servicio de urgencias hospitalario; UCE: unidad de corta estancia; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Los porcentajes excluyen los datos perdidos si los hubiere.

significativo y muy superior al resto de biomarcadores. El PC con mayor capacidad diagnóstica encontrado para la PCT fue de 0,85 ng/ml (los valores y los rendimientos diagnósticos se muestran en la [tabla 5](#)). Para la PCT se profundizó el estudio (según patógenos confirmados) de los valores medios ± DE y su significación estadística, de forma que no se hallaron diferencias significativas al comparar los valores encontrados en las NAC originadas por *Legionella* sp. (p = 0,653) ni por otras bacterias (p = 0,121) con el resto de

casos, salvo al comparar los valores de las NAC por *S. pneumoniae* con el resto (14,80 ± 25,00 vs 1,48 ± 9,83; p < 0,001), por bacterias atípicas con el resto (0,16 ± 0,06 vs 4,34 ± 15,12; p = 0,015) y por virus y el resto de NAC (0,13 ± 0,11 vs 4,28 ± 15,00; p = 0,033).

#### Biomarcadores y gravedad clínica

Los niveles de PCR, leucocitos y proporción > 10% de cayados no consiguen ABC-ROC superiores a 0,700 al relacionarlos con las situaciones de gravedad en los pacientes con NAC: SG, SS o criterios de NACG. Sin embargo, tanto el lactato, la MR-proADM como la PCT sí obtienen resultados significativos (con p < 0,05) y muy parecidos globalmente al comparar sus niveles en los casos de SG, SS y NACG con el resto de NAC. Respecto a las ABC-ROC para SG, los resultados son: lactato 0,837 (IC 95%: 0,743-0,931), PCT 0,835 (IC 95%: 0,723-0,947) y MR-proADM 0,832 (IC 95%: 0,743-0,921). En relación con los casos de NAC con SS son: MR-proADM 0,911 (IC 95%: 0,844-0,978), PCT 0,853 (IC 95%: 0,779-0,926) y lactato 0,837 (IC 95%: 0,678-0,997). Y para NACG: PCT 0,847 (IC 95%: 0,748-0,946), MR-proADM 0,842 (IC 95%: 0,760-0,923) y para el lactato 0,812 (IC 95%: 0,699-0,925).

#### Correlación con la edad y la toma previa de antibiótico

Al valorar la posible correlación de la edad (como posible factor de confusión) con los **BMRI** se encontró un coeficiente r de Pearson débilmente positivo para la MR-proADM de 0,232 y p < 0,05. Para el resto (PCR, PCT y lactato) no fueron significativos (todos con valores < 0,2 y p > 0,05).



**Tabla 5**Puntos de corte y rendimiento diagnóstico para la predicción de mortalidad, bacteriemia y *Streptococcus pneumoniae* como patógeno causal en la NAC

Predicción	Sensibilidad (%) (IC 95%)	Especificidad (%) (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	CP+ (IC 95%)	CP- (IC 95%)
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>						
Lactato $\geq 3,38$ mmol/l (30,5 mg/ml)	72,7 (43,4-90,3)	96,2 (90,6-98,5)	66,7 (40,0-93,3)	97,1 (93,9-100)	19,09 (6,48-53,52)	0,28 (0,11-0,74)
MR-proADM $\geq 1,92$ nmol/l	72,3 (39,4-93,1)	80,4 (71,6-78,7)	25,9 (11,8-44,3)	96,8 (91,2-99,8)	3,60 (2,32-5,06)	0,35 (0,18-0,84)
<b>Mortalidad a los 30 días</b>						
MR-proADM $\geq 1,85$ nmol/l	84,6 (57,8-95,7)	81,4 (73,3-87,5)	34,4 (17,9-50,8)	97,9 (95-100)	4,55 (2,90-7,14)	0,19 (0,05-0,68)
<b>Mortalidad a los 180 días</b>						
MR-proADM $\geq 1,56$ nmol/l	96,4 (92,3-99,4)	79,2 (70,0-86,1)	57,4 (43,3-71,6)	98,7 (96,2-100)	4,63 (3,11-6,88)	0,05 (0,01-0,31)
<b>Bacteriemia</b>						
PCT $\geq 0,95$ ng/ml	93,1 (78,0-98,1)	89,7 (82,1-94,3)	73,0 (58,7-87,3)	97,8 (94,7-100)	9,03 (4,98-16,38)	0,08 (0,02-0,29)
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>						
PCT $\geq 0,85$ ng/ml	89,3 (72,8-96,3)	84,8 (76,5-90,6)	62,5 (47,5-77,5)	96,6 (92,7-100)	5,89 (3,63-9,56)	0,13 (0,04-0,37)

CP+: cociente de probabilidad positivo o likelihood ratio (LR+); CP-: cociente de probabilidad negativo o likelihood ratio (LR-); IC: intervalo de confianza; MR-proADM: región medial de la pro-adrenomedulina; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCT: procalcitonina; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

**Tabla 6**

Rendimientos al combinar la MR-proADM con el PSI, CURB-65 y SET

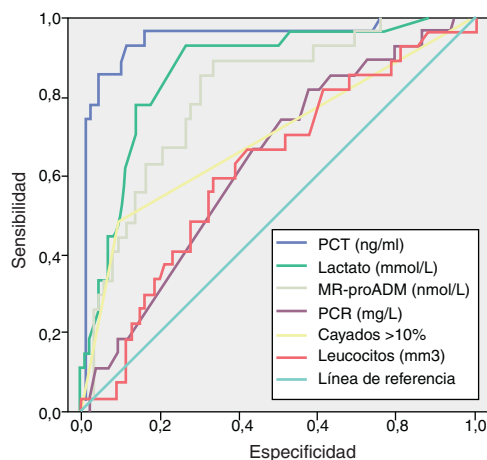
Predicción de mortalidad	A 30 días: ROC-ABC (IC 95%) Valor de p	A 180 días: ROC-ABC (IC 95%) Valor de p
MR-proADM (nmol/l)	0,892 (0,811-0,974) p < 0,0001	0,921 (0,874-0,968) p < 0,0001
PSI	0,869 (0,795-0,943) p < 0,0001	0,866 (0,798-0,930) p < 0,0001
CURB-65	0,874 (0,804-0,964) p < 0,0001	0,870 (0,806-0,934) p < 0,0001
SET	0,862 (0,783-0,939) p < 0,0001	0,866 (0,802-0,934) p < 0,0001
MR-proADM + PSI <sup>a</sup>	0,942 (0,899-0,986) p < 0,0001	0,948 (0,912-0,984) p < 0,0001
MR-proADM + CURB-65 <sup>b</sup>	0,928 (0,855-1,000) p < 0,0001	0,945 (0,908-0,983) p < 0,0001
MR-proADM + SET <sup>c</sup>	0,934 (0,882-0,986) p < 0,0001	0,931 (0,889-0,973) p < 0,0001

CURB65: acrónimo de confusión, urea  $\geq 7$  mol/l, frecuencia respiratoria  $\geq 30$ , presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg o diastólica  $< 60$  mmHg y edad  $\geq 65$  años; IC: intervalo de confianza; MR-proADM: región medial de la pro-adrenomedulina; PSI: Pneumonia Severity Index o ING (índice de gravedad de la neumonía); ROC-ABC: receiver operating characteristic-área bajo la curva; SET: sistema español de triaje.

<sup>a</sup> Comparación con modelo de regresión logística combinando MR-proADM + PSI con el PSI.

<sup>b</sup> Comparación con modelo de regresión logística combinando MR-proADM + CURB-65 con el CURB-65.

<sup>c</sup> Comparación con modelo de regresión logística combinando MR-proADM + SET con el SET.



NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; MR-proADM: región medial de la pro-adrenomedulina; ROC-ABC: Receiver Operating Characteristic-área bajo la curva; IC: intervalo de confianza  
Valor de la p: indica el riesgo de error tipo I en el contraste de la hipótesis nula de que el ABC-ROC es igual a 0,5.

	ROC-ABC (IC 95%) Valor de p
PCT (ng/ml)	0,952 (0,898-1,000) p < 0,0001
Lactato (mmol/L)	0,863 (0,784-0,943) p < 0,001
MR-proADM (nmol/L)	0,824 (0,742-0,907) p < 0,001
PCR (mg/L)	0,658 (0,549-0,760) p = 0,010
Cayados > 10%	0,717 (0,597-0,830) p = 0,001
Leucocitos (n/mm3)	0,617 (0,498-0,730) p = 0,057

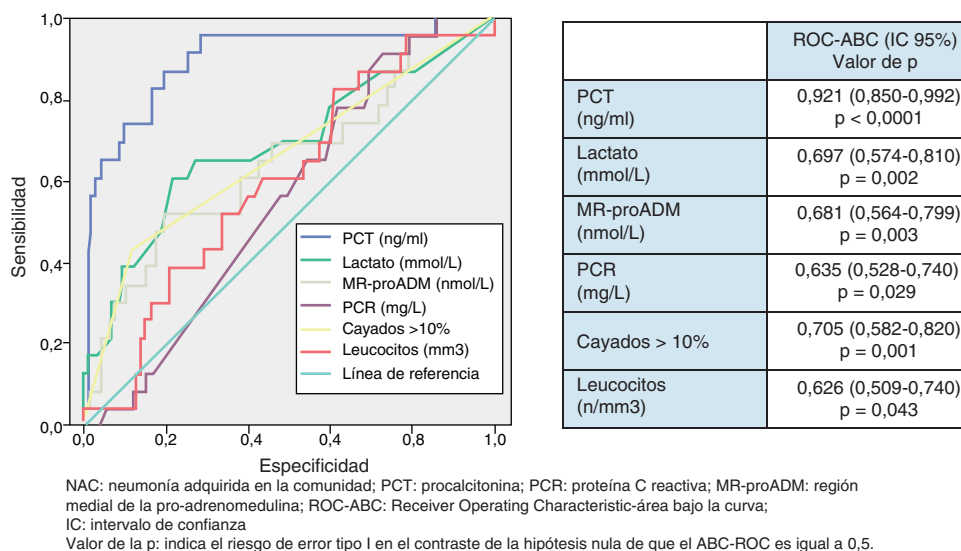
**Figura 2.** Capacidad predictiva de bacteriemia de los biomarcadores en la NAC.

Al comparar los valores medios  $\pm$  DE de PCT, PCR, leucocitos, lactato y MR-proADM de los pacientes con NAC que recibieron AB previo frente a los que no lo tomaron, no se encontraron diferencias significativas en ninguno de ellos ( $p > 0,05$ ).

## Discusión

Los resultados confirman que los BMRII y el lactato poseen una estimable capacidad predictiva de gravedad, mortalidad a

corto y medio plazo, existencia de bacteriemia y una razonable orientación del patógeno etiológico en la NAC. Así pueden convertirse en una eficaz herramienta de ayuda para orientar las decisiones que debe tomar el clínico en su valoración del paciente en el SU, como son el decidir el alta o ingreso, combinándose con las EPG y mejorando el poder predictivo de estas, la obtención de muestras microbiológicas (y especialmente los hemocultivos) y la administración inmediata del AB adecuado (en los pacientes más graves, donde será más determinante para el pronóstico vital del paciente)<sup>7,8</sup>. Es importante señalar



**Figura 3.** Capacidad predictiva de NAC por *Streptococcus pneumoniae* de los biomarcadores.

que el papel de los BMRII es complementar, no sustituir, a la exploración física, el juicio clínico y las muestras microbiológicas indicadas<sup>11</sup>.

Creemos que el perfil del paciente (estancia media, estabilización, destino inicial) y microbiológico de nuestra muestra refleja el escenario habitual en relación a la NAC en los SU<sup>1-3</sup>. Con una mortalidad del 10% a los 30 días y del 22,6% a los 180 días, más alta que el de otras series recientes que analizan los BMRII<sup>23-25</sup>, el diagnóstico microbiológico conseguido en nuestro trabajo (46,8% con predominio de *S. pneumoniae*) es superior al comunicado en la mayoría de estudios realizados en los SU (< 30%)<sup>1,47</sup>, aunque menor que los que emplearon un estudio sistemático exhaustivo en todos los enfermos (67,98%)<sup>25</sup>. Por otro lado se consiguió una considerable rentabilidad de los hemocultivos (positivos en el 23%), superior a la mayoría de estudios comparados<sup>19</sup> y en clara relación con los pacientes con SG y SS.

En relación con las EPG, los niveles de lactato, MR-proADM y PCT mostraron diferencias significativas entre los grupos I-III y IV-V del PSI ( $p < 0,05$ ), tal y como han comunicado otros autores<sup>14,15,21</sup>, así como una buena correlación con CRB-65<sup>35</sup>. Schuetz et al.<sup>14</sup> encontraron que la MR-proADM tenía un gran poder discriminativo, mayor que el PSI y el CURB-65.

Nuestros resultados en relación con la capacidad predictiva de mortalidad de los BMRII y su comparativa con el recuento de leucocitos, el PSI, CURB-65, criterios de NACG, índice de Charlson y SET (hecho novedoso, porque aunque Herrero et al.<sup>27</sup> estudiaron su relación con otro sistema de triaje, no se ha publicado nunca con el SET) sitúan al lactato y a la MR-proADM como los marcadores con mayor poder predictivo de mortalidad a corto plazo, con ABC para el lactato de 0,89 (intrahospitalaria y a los 30 días) y para la MR-proADM de 0,86 y 0,89, respectivamente, de forma que ponen de relieve la confirmación de otros recientes estudios con la MR-proADM<sup>23-25</sup> que obtienen similares rendimientos y refuerza el papel del lactato y su utilidad en los SU en los pacientes con NAC y SG o SS<sup>11,38,42</sup>. Es significativo que el SET sea la escala pronóstica y de clasificación (superior a PSI, CURB-65 y criterios de NACG) con mayor poder predictivo de mortalidad intrahospitalaria, y aunque es un resultado no explorado anteriormente y que habrá que contrastar en futuros estudios, refleja la relación entre la gravedad con la que acude el paciente al SU y su pronóstico vital. Para el lactato, el PC con mayor rendimiento encontrado para predecir mortalidad intrahospitalaria fue 3,38 mmol/l, que ofrece un muy significativo VPN del 97,1% y un CP+ de 19,09, en consonancia con la importancia que le otorgan

todas las recomendaciones para su uso en los pacientes graves en el SU<sup>11,38,42</sup>.

Para la predicción de mortalidad a los 30 días (periodo de tiempo «estándar» para las EPG), tanto el lactato como la MR-proADM consiguen un ABC de 0,89, mayor que la obtenida por PSI, CURB-65, criterios NACG y SET. El PC de la MR-proADM con mayor rendimiento pronóstico fue 1,85 nmol/l, que se asocia con un importante VPN de 97,9% y un aceptable CP+ de 4,5. Aunque a diferencia de otros estudios nuestro PC óptimo de MR-proADM de 1,85 nmol/l fue mayor, posiblemente por lo limitado de nuestra muestra, Bello et al.<sup>25</sup> proponen 1,06 nmol/l, y Huang et al.<sup>23</sup> 1,3 nmol/l.

Menéndez et al.<sup>15</sup>, Christ-Crain et al.<sup>24</sup> y Bello et al.<sup>25</sup>, entre otros autores<sup>20</sup>, han demostrado recientemente que al añadir o combinar los BMRII a las EPG se aumenta el poder predictivo de ambos, consiguiendo ABC y rendimientos superiores a todos los conocidos para la predicción de mortalidad a 30 y 180 días y similares a los nuestros. Con el mismo modelo que el empleado por los autores mencionados al combinar MR-proADM + PSI se aumenta el ABC a 0,94 para la predicción de mortalidad a los 30 y 180 días (con  $p < 0,05$  frente a ABC de 0,86 conseguida por PSI). De la misma manera se incrementa la capacidad del CURB-65 o SET. Albrich et al.<sup>28</sup> proponen una nueva escala (CURB-65A) combinando la MR-proADM con el CURB-65 para establecer 3 grupos de riesgo basándose en puntos de corte establecidos que predicen mortalidad, complicaciones e indican el ingreso.

Respecto a la mortalidad a los 180 días (medio plazo), la MR-proADM de forma individual se mostró claramente superior, con un ABC 0,92 a las EPG y al lactato, que disminuyó su poder respecto del pronóstico a corto plazo. En este caso el PC de MR-proADM más óptimo encontrado fue 1,56 nmol/l, con un VPN con 98,7% y CP+ de 4,63, lo que sitúa a la MR-proADM como el mejor marcador pronóstico de mortalidad, como así han publicado otros autores<sup>20,25</sup>. En nuestro estudio, al combinar MR-proADM con PSI y CURB-65 se incrementó a 0,94 el ABC a los 180 días.

En consonancia con distintos estudios que señalan a la PCT como el BMRII con mayor capacidad predictiva de bacteriemia en el SU<sup>10-12</sup> y en la NAC<sup>18,19</sup>, nuestros resultados le otorgan una capacidad muy superior sobre el lactato, la MR-proADM y la PCR y no conceden ningún valor a la existencia de cayados ni al recuento de leucocitos totales. Aunque la diferencia de valores de PCR, lactato y MR-proADM es significativa ante la existencia de bacteriemia, esta seguramente esté en relación con la coexistencia en la mayoría de los casos de SG y SS. Con un ABC de 0,95 ( $p < 0,0001$ ) y un PC de 0,95 ng/ml de PCT se obtiene un VPN de 97,8% y un CP+ de 9,

lo que le concede una capacidad muy estimable para descartar la sospecha de bacteriemia en la NAC, con lo que esto supone a la hora de decidir el manejo diagnóstico-terapéutico<sup>8</sup>. Dada la trascendencia de la existencia de bacteriemia y con el objeto de disminuir al máximo los posibles falsos negativos, estimamos muy interesantes los resultados encontrados con el PC de PCT de 0,58 ng/ml que aumenta la S al 97% y el VPN al 98,8%, con un CP+ de 6,7. En este sentido, en un reciente estudio, Müller et al.<sup>19</sup> proponen extraer hemocultivos y sospechar bacteriemia en la NAC cuando la PCT sea superior a 0,25 ng/ml. Tudela et al.<sup>10</sup> y otros estudios<sup>18</sup> y revisiones<sup>11-13</sup> recientes coinciden en torno a 0,5-1 ng/ml de PCT como el valor más preciso para sospechar bacteriemia e indicar la necesidad de hemocultivos, siempre que no se hayan tomado previamente AB, ya que habría que reconsiderar cada caso<sup>11,19</sup>.

A la hora de predecir la etiología bacteriana o viral y distinguir entre las bacterias atípicas, *Legionella*, *S. pneumoniae* y otras bacterias, se ha cuestionado y confirmado que solo la PCT posee capacidad discriminativa, o en su caso es muy superior a PCR y al resto de marcadores<sup>25,29-31</sup>. En nuestro estudio existen diferencias significativas entre los niveles de PCT al comparar los casos con confirmación microbiológica de *S. pneumoniae* (solo o en NAC mixta con virus o *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae*) y el resto de NAC (con y sin diagnóstico microbiológico), y con un PC de 0,85 ng/ml obtiene un VPN de 96,6% y un ABC de 0,91. Estos resultados, unidos al PC de PCT obtenido para bacteriemia en la NAC, nos obligarían a cubrir una muy probable NAC con bacteriemia por *S. pneumoniae* con un VPN > 97% y CP+ > 6, lo que sin duda condicionaría el manejo y las decisiones de pauta de antimicrobianos en el SU<sup>1-3</sup>.

Finalmente, y aunque son circunstancias que se deberían considerar, no se ha estimado la edad como un factor de confusión<sup>11,26</sup> al encontrar unos coeficientes de correlación sin significación o muy poco significativos (MR-proADM), ni la toma de AB previo al no encontrar diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) en ningún BMRII entre el grupo que sí los había tomado y el que no, ni el tiempo de evolución clínica hasta su llegada al SU al no encontrarse tampoco diferencias al interpretar esta variable.

Nuestro estudio tiene distintas limitaciones que hay que considerar. Las más importantes son su carácter unicéntrico y el reducido tamaño de la muestra (no se puede excluir algún error tipo beta), que para algunas comparaciones resultó escasa y seguramente haya podido determinar que los puntos de corte y rendimientos obtenidos hayan podido maximizarse o minimizarse, sobre todo si se trataba de establecer comparaciones entre subgrupos según PSI o de gravedad clínica (sepsis, SG y SS). Otras limitaciones menores habrían podido producir algún sesgo o déficit de información al no haber tenido en cuenta la situación funcional, el análisis de las complicaciones o reingresos tras ser dados de alta los pacientes con NAC, y al no incluir la medición inicial de la temperatura como variable predictiva, aunque esta frecuentemente suele estar artefactada por la administración previa no solo de AB sino más aún de antipiréticos. Por otro lado, aunque la investigación microbiológica fue sistemática con hemocultivos y antigenuria y con cultivo de esputo en los ingresados, los casos de origen viral, por bacterias atípicas y mixtas estarían infradiagnosticados al no haber realizado su estudio en todos los casos, solo por la indicación o sospecha clínica.

A pesar de estas limitaciones, creemos que la validez interna del estudio y el reflejo de la realidad del papel que pueden jugar los BMRII y el lactato en la NAC en un SU son significativos y puede aportar datos novedosos y trascendentes para el manejo de estos enfermos tanto a su llegada al propio SU, relacionando los BMRII con el triaje, como en los pacientes ingresados o en los dados de alta.

En el futuro próximo se deberán validar y ajustar los resultados encontrados con estudios multicéntricos, con un mayor tamaño muestral para predecir mortalidad, bacteriemia y la orientación etiológica, lo que condicionará y cambiará el manejo de la NAC

en los SU al mejorar la indicación y adecuación del tratamiento AB.

En conclusión, la implementación de los BMRII y el lactato en la valoración de la NAC en los SU tiene una utilidad evidente como herramienta de ayuda para pronosticar mortalidad a corto y a medio plazo (donde destacan el lactato y la MR-proADM), aunque sin diferencias significativas entre las EPG y los BMRII, mejorar significativamente el poder pronóstico de las escalas y modelos de predicción más utilizados al combinarse con ellas (MR-proADM junto a PSI, CURB-65 y criterios de NACG), sospechar o descartar la posibilidad de bacteriemia (PCT) y orientar el diagnóstico microbiológico (PCT).

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

A los miembros de los Servicios de Análisis Clínicos y Bioquímica, Microbiología y Urgencias del Complejo Hospitalario de Toledo por su ayuda en la recogida de datos para la elaboración de este manuscrito.

### Bibliografía

1. Julián-Jiménez A, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya MS, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMS: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. Monografías de Emergencias. 2009;3:1-21.
2. Torres A, Barberán J, Falgera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea, et al. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc). 2013;140:223e1-19.
3. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell D, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007;44 Suppl 2:S27-72.
4. Aujesky D, McCausland JB, Whittle J, Scott D, Yealy DM, Fine MJ. Reasons why emergency department providers do not rely on the Pneumonia Severity Index to determine the initial site of treatment for patients with pneumonia. Clin Infect Dis. 2009;49:e100-8.
5. Julián-Jiménez A. ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? Emergencias. 2011;23:161-3.
6. Ewig S, Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency: Time for an aggressive intervention to lower mortality. Eur Respir J. 2011;38:253-60.
7. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Candel González FJ. ¿Cuándo, dónde y cómo ingresar al paciente con neumonía adquirida en la comunidad? Rev Clin Esp. 2013;213:99-107.
8. González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:173-80.
9. Lacoma A, Prat C, Ausina V. Relevancia de los marcadores de inflamación en el diagnóstico, pronóstico y nuevas formas de tratamiento de las enfermedades infecciosas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28:263-5.
10. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. Emergencias. 2012;24:348-56.
11. Julián-Jiménez A, Candel González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005>.
12. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. Med Clin (Barc). 2012;139:33-7.
13. Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? Emergencias. 2012;24:343-5.
14. Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Widmer I, et al. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. Critical Care. 2010;14:R106.
15. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. Thorax. 2009;64:587-91.
16. Lacoma A, Rodríguez N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Andreo F, Ramírez A, et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31:825-33.
17. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Crit Care. 2010;14:203.

18. Falguera M, Trujillano J, Caro S, Menéndez R, Carratalá J, Ruiz-González A, et al. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2009;49:409–16.
19. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: A prospective cohort trial. *Chest.* 2010;138:121–9.
20. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T, and the German Competence Network for the Study of Community Acquired Pneumonia (CAPNETZ) Study Group. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1426–34.
21. Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6:203–14.
22. Guertler C, Wirz B, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B, Schuetz P. Inflammatory responses predict long-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2011;37:1439–46.
23. Huang DT, Kellum JA, Struck J, Rosengart MR. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2009;136:823–31.
24. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2006;10:R96.
25. Bello S, Laserra AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA, Vera E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J.* 2012;39:1144–55.
26. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem.* 2005;51:1823–9.
27. Herrero P, Fernández D, Gil JJ, Prieto B, Vázquez J, Miguel D, et al. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias.* 2012;24:357–65.
28. Albrich WC, Dusemund F, Rüegger K, Christ-Crain M, Zimmerli W, Bregenzer T, et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: Derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis.* 2011;11:1–12.
29. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Sentenac JG, Aguilar J. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:666–7.
30. Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SS, Leung W, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;59:131–6.
31. Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallares A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect.* 2006;52:169–77.
32. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Benoit G. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2006;32:469–72.
33. Julián A, Palomo MJ, Ortiz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias.* 2009;21:23–7.
34. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2008;52:48–58.
35. Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiropoulos J, Richter K, Von Baum H, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J.* 2008;31:349–55.
36. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine.* 2011;9:107.
37. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296–327.
38. León C, García-Castrillo L, Moya M, Artigas A, Borges M, Candel FJ, et al. Documento de consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. *Med Intensiva.* 2007;31:375–87.
39. Vail GM, Xie YJ, Haney DJ, Barnes CJ. Biomarkers of thrombosis, fibrinolysis, and inflammation in patients with severe sepsis due to community-acquired pneumonia with and without *Streptococcus pneumoniae*. *Infection.* 2009;37:358–64.
40. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243–50.
41. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58:377–82.
42. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29:530–8.
43. Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40:373–83.
44. Gómez Jiménez J. Sistema Español de Triaje: grado de implantación y posibilidades de desarrollo futuras. *Emergencias.* 2011;23:344–5.
45. Halm EA, Teirstein AS. Management of community acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2002;347:2039–45.
46. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology.* 1983;148:839–43.
47. Ferré C, Llopis F, Jacob J, Juan A, Palom X, Bardés I, et al. Evaluación de la utilidad de la tinción de Gram del esputo para el manejo de la neumonía en urgencias. *Emergencias.* 2011;23:108–11.







MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original

## Capacidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad

Agustín Julián-Jiménez<sup>a,\*</sup>, Jesús Timón Zapata<sup>b</sup>, Emilio José Laserna Mendieta<sup>b</sup>, Raquel Parejo Míguez<sup>c</sup>, Manuel Flores Chacartegui<sup>a</sup> y Pablo Gallardo Schall<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Urgencias-Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

<sup>b</sup>Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

<sup>c</sup>Centro de Salud de Madridejos, Madridejos, Toledo, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de marzo de 2013

Aceptado el 16 de mayo de 2013

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Neumonía adquirida en la comunidad

Mortalidad

Servicio de Urgencias

Biomarcadores

Bacteriemia

Procalcitonina

*Streptococcus pneumoniae*

### RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** Analizar la posible utilidad y capacidad de la procalcitonina (PCT) para pronosticar la existencia de bacteriemia en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) producida o no por *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*).

**Pacientes y método:** Estudio observacional, prospectivo y descriptivo de pacientes diagnosticados de NAC en un servicio de urgencias (SU). Se recogieron variables sociodemográficas, de comorbilidad, el índice de Charlson, grados del *Pneumonia Severity Index* y criterios de NAC grave, estudios microbiológicos y determinaciones analíticas y de los biomarcadores (PCT y proteína C reactiva). Se realizó seguimiento durante 30 días. Se calculó el poder pronóstico y el rendimiento diagnóstico de bacteriemia originada o no por *S. pneumoniae*.

**Resultados:** Se incluyeron 474 pacientes. Los hemocultivos fueron positivos en 85 casos (17,9%), 75 de ellos con aislamiento de *S. pneumoniae* (88,4%) (en 5 junto con otro patógeno). Para la predicción de bacteriemia (causada o no por *S. pneumoniae*) la PCT obtiene un área bajo la curva *Receiver Operating Characteristic* de 0,988 (intervalo de confianza del 95% 0,908-0,995;  $p < 0,001$ ) y con un punto de corte de  $PCT \geq 0,95$  ng/ml, un valor predictivo negativo  $> 98\%$ , con coeficiente de probabilidad positivo  $> 10$ . Los serotipos de *S. pneumoniae* más frecuentes fueron 19A, 7F, 1 y 3. Los valores medios mayores de PCT se encontraron en los serotipos 7F, 19A, 3 y 1, con diferencias significativas con el resto ( $p = 0,008$ ). Los serotipos con mayor porcentaje de sepsis grave-*shock* séptico fueron 3, 1 y 19A, los de mortalidad a los 30 días fueron 1, 3 y 19A y los de afectación multilobar o bilateral, los serotipos 3, 19A y 6A.

**Conclusiones:** En los pacientes con NAC en el SU la PCT consigue un gran rendimiento diagnóstico para descartar o sospechar bacteriemia y para orientar la etiología de la NAC por *S. pneumoniae*. Los serotipos 1, 3, 19A y 7F se presentan con mayor frecuencia, respuesta inflamatoria sistémica y gravedad clínica.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Ability of procalcitonin to predict bacteremia in patients with community acquired pneumonia

### ABSTRACT

#### Keywords:

Community-acquired pneumonia

Mortality

Emergency Department

Biomarkers

Bacteremia

Procalcitonin

*Streptococcus pneumoniae*

**Background and objective:** To analyze the usefulness and ability of procalcitonin (PCT) to predict the presence of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia (CAP) caused by *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) or other bacteria.

**Patients and method:** This is an observational, prospective and descriptive study involving patients who were diagnosed with CAP in our Emergency Department. Data collected included socio-demographic and comorbidity variables, Charlson index, stage in the *Pneumonia Severity Index* and criteria of severe NAC, microbiologic studies and biomarker determinations (PCT and C reactive protein). The follow-up

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: agustinj@sescam.jccm.es, agustin.jj@wanadoo.es (A. Julián-Jiménez).

was carried out during 30 days to calculate the predictive power and the diagnostic performance for bacteremia caused or not by *S. pneumoniae*.

**Results:** Four hundred and seventy-four patients were finally included in the study. Blood cultures were positive in 85 individuals (17.9%) and *S. pneumoniae* was identified as the responsible pathogen in 75 of them (88.4%) (in 5 cases together with another agent). The area under the Receiver Operating Characteristic curve for PCT to predict bacteremia (caused by *S. pneumoniae* or not) was 0.988 (95% confidence interval 0.908-0.995;  $P < .001$ ) and, considering a cut-off value  $\geq 0.95$  ng/mL, the negative predictive value and the positive likelihood ratio were  $> 98\%$  and  $> 10$ , respectively. The most frequently isolated serotypes of *S. pneumoniae* were 19A, 7F, 1 and 3. The highest mean levels of PCT were found in serotypes 7F, 19A, 3 and 1, which showed statistically significant differences with regard to the others serotypes considered ( $P = .008$ ). Serotypes associated with the highest percentage of severe sepsis-septic shock, 30-days mortality and multi-lobe or bilateral affection were 3, 1 and 19A; 1, 3 and 19A; and 3, 19A and 6A, respectively.

**Conclusions:** PCT had a remarkable diagnostic ability to discard or suspect bacteremia and to guide the etiology of CAP caused by *S. pneumoniae*. Serotypes 1, 3, 19A and 7F showed greater frequency, systemic inflammatory response and clinical severity.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) representa la segunda causa de sepsis y de bacteriemia detectadas en los servicios de urgencias (SU), y *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) es el patógeno más implicado en estos cuadros clínicos, detrás de las infecciones del tracto urinario y *Escherichia coli*, respectivamente<sup>1</sup>. Pero la NAC supone la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en países occidentales (10-14%) y es el origen de la mayoría de las sepsis graves y shock sépticos que se atienden en los SU<sup>2-4</sup>.

La existencia de bacteriemia confirmada en los pacientes con NAC en el SU se encuentra entre el 10-25%<sup>5,6</sup>, dependiendo de los criterios utilizados para extraer hemocultivos y la gravedad del paciente<sup>7,8</sup>. En más del 75-80% de las NAC con bacteriemia se confirma *S. pneumoniae* como el patógeno causal<sup>9</sup>. La sospecha y confirmación de bacteriemia en un paciente con NAC tiene un importante significado diagnóstico y pronóstico, además de condicionar la decisión de solicitud de estudios microbiológicos (hemocultivos y antigenuria, principalmente), de ingreso o alta, y de la elección de la pauta antimicrobiana<sup>3,10,11</sup>. En la búsqueda de herramientas objetivas de ayuda para el clínico, al intentar establecer la sospecha de bacteriemia y la posible etiología bacteriana de la NAC, se han publicado numerosos estudios y revisiones que señalan la utilidad de los biomarcadores, y especialmente de la procalcitonina (PCT)<sup>12-14</sup>, que ha demostrado su capacidad de predecir la existencia de bacteriemia, la progresión a sepsis grave-shock séptico y la mortalidad. Además es conocido que se encuentra mayor inflamación sistémica y valores más elevados de PCT en la NAC con bacteriemia por *S. pneumoniae* que progresa a sepsis grave-shock séptico<sup>15,16</sup>. Así, el encontrar un punto de corte de PCT que pueda descartar la existencia de bacteriemia en la NAC en el SU ha sido empeño de distintos autores, aunque las propuestas varían considerablemente (0,35-2 ng/ml)<sup>6-8,10,11,14-16</sup>. Por otro lado, algunos serotipos del neumococo se han asociado a mayor gravedad y mortalidad en la NAC, lo que ha hecho que se valore su inclusión en las vacunas recomendadas en la actualidad<sup>4</sup>. El objetivo de este trabajo fue analizar la posible utilidad y capacidad de la PCT para pronosticar la existencia de bacteriemia en los pacientes con NAC producida o no por *S. pneumoniae* y según sus serotipos.

## Pacientes y método

### Diseño del estudio

Observacional, prospectivo, descriptivo y analítico de pacientes diagnosticados de NAC en un SU. Se realizó un seguimiento del paciente hasta ser dado de alta y a los 30 días.

### Sitio del estudio

Se realizó en el Complejo Hospitalario de Toledo, un centro de tercer nivel de 786 camas con un área de referencia de 437.000 personas. Durante el período que duró el estudio se atendieron de media 438 urgencias/día, y la incidencia de la NAC en pacientes mayores de 14 años supuso el 0,95% de todos los enfermos vistos en el SU (3,5 casos/1.000 habitantes-año).

### Períodos del estudio y población estudiada

Desde enero de 2010 a octubre de 2012 se incluyeron de forma consecutiva los pacientes adultos ( $\geq 15$  años) diagnosticados de NAC en el SU a los que se extrajeron hemocultivos y biomarcadores (PCT y proteína C reactiva [PCR]). Se consideró NAC ante la existencia de una clínica aguda compatible (tos, disnea, fiebre, dolor torácico pleurítico, alteración del nivel de consciencia, etc.) y su demostración radiológica (presencia de infiltrado/s pulmonar/es no conocidos previamente). Se excluyeron los pacientes inmunodeprimidos (aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, pacientes con trasplante de órgano sólido, esplenectomía, tratados con 10 mg o más de prednisona al día o equivalentes durante más de 30 días, o tratados con otros agentes inmunodepresores en el último año), los hospitalizados en los 30 días previos, los pacientes con otro diagnóstico agudo cardiovascular o pleuropulmonar simultáneo al de NAC, los que tuvieron un diagnóstico final de tuberculosis o absceso de pulmón y en los que no se mantuvo el diagnóstico de NAC o se cambió durante el tiempo que duró el seguimiento. Tampoco se incluyó en el estudio a los pacientes que fueron diagnosticados de un segundo episodio de NAC durante el período del mismo. El estudio cumplía las normas éticas de nuestro hospital. Todos los datos codificados se manejaron con confidencialidad y con el único conocimiento del equipo investigador. El seguimiento de todos los pacientes se realizó a través de la historia clínica informatizada del SU, hospitalaria y de atención primaria, y con contacto telefónico, previo consentimiento, cuando fue necesario confirmar algún dato de seguimiento. El estudio no supuso ninguna intervención terapéutica ni tuvo ninguna implicación clínica.

### Variables recogidas

Se registraron todas las variables sociodemográficas, clínicas, exploratorias, analíticas y radiológicas incluidas en el *Pneumonia Severity Index* (PSI)<sup>17</sup>, en los criterios de NAC grave (NACG) e ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del año 2007 de la *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society* (IDSA/ATS)<sup>18</sup> y en los criterios de definición de sepsis, sepsis grave y shock séptico según la conferencia de expertos de sepsis de

**Tabla 1**

Métodos y técnicas aplicadas en el procesamiento de las muestras

<b>Proteína C reactiva:</b> valores de referencia de nuestro laboratorio: 0-8 mg/l. Método de determinación: inmunoanálisis enzimático cuantitativo (Slides VITROS CRP <sup>®</sup> ). Sensibilidad: 1 mg/l
<b>Procalcitonina:</b> valores de referencia < 0,5 ng/ml. Método: inmunoanálisis cuantitativo de electroquimioluminiscencia ELECSYS (BRAHMS PCT <sup>®</sup> ). Sensibilidad: 0,02 ng/ml
<b>Hemocultivos:</b> 2 frascos aerobios y 2 anaerobios (BD BACTEC <sup>®</sup> ) sistema Bactec/Alert <sup>®</sup> (BioMérieux, Durham, NC, EE. UU.)
<b>Antigenuria para neumococo:</b> método de inmunocromatografía de membrana (BinaxNOW <sup>®</sup> )
<b>Antigenuria para Legionella:</b> método de inmunocromatografía de membrana (BinaxNOW <sup>®</sup> ). <i>Legionella pneumophila</i> serogrupo 1
<b>Espudo:</b> cultivo en siembra directa cuando fueron adecuados ( <i>Legionella</i> : inmunofluorescencia directa Ag <i>Legionella pneumophila</i> )
<b>Diagnóstico directo virus</b>
Pruebas de detección de antígeno en muestras respiratorias (exudado nasofaríngeo): método de inmunocromatografía para antígenos de virus respiratorio sincitial y virus Influenza A y B
Pruebas de detección genómica en muestras respiratorias (exudado nasofaríngeo). Método PCR tiempo real: ARN virus respiratorio sincitial, ARN virus Influenza A y B
<b>Diagnóstico indirecto (serología) virus y bacterias</b>
Enzimoimmunoanálisis: anticuerpos IgM e IgG anti- <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> y anti- <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Inmunofluorescencia indirecta: anticuerpos IgG anti- <i>Legionella pneumophila</i> serogrupos 1-6
Fijación de complemento: anticuerpos totales anti-virus respiratorio sincitial, antígeno Influenza A (NAC)

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCR: *polymerase chain reaction* («reacción en cadena de la polimerasa»).

2001<sup>19</sup>. Se calculó el valor y el grado del PSI, del índice de Charlson<sup>20</sup>, la existencia de sepsis, sepsis grave y *shock* séptico, y NACG. A estas variables se añadieron: la toma de tratamiento antimicrobiano previo (en las 72 h antes de su consulta en el SU), ser fumador, el número de comorbilidades, incluyendo las recogidas en el PSI más diabetes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el tiempo de sintomatología previa y el tratamiento con oxígeno crónico domiciliario. Los estudios microbiológicos (hemocultivos, antigenuria en orina, cultivo de espudo, serologías para virus y bacterias con una segunda muestra a los 30 días) y el diagnóstico directo de virus (estos últimos ante la sospecha clínica) fueron realizados según el protocolo diagnóstico-terapéutico de la NAC de nuestro centro que se implantó un año antes<sup>21</sup>. Además, se incluyeron el registro de pulsioximetría (saturación de oxígeno), la solicitud y valores de PCR, la PCT, el recuento de leucocitos y la proporción de cayados. Finalmente, como variables de resultado se incluyeron: tiempos de estabilización clínica, según los criterios de Halm y Teirstein<sup>22</sup>, y de estancia hospitalaria, consecución de diagnóstico microbiológico y patógenos confirmados, existencia de bacteriemia, antigenuria positiva, destino del paciente (alta, observación, Unidad de Corta Estancia, planta o UCI) y la mortalidad en los ingresados y la global a los 30 días.

#### Definiciones, técnicas y métodos establecidos para las muestras

Se consideró como NACG cuando los pacientes cumplían un criterio mayor o 3 menores según la normativa IDSA/ATS de 2007<sup>18</sup>. Las técnicas y métodos utilizados en las muestras se describen en la **tabla 1**.

#### Análisis estadístico

Se utilizaron medias y sus desviaciones estándar (DE), intervalos, medianas y porcentajes, según procediera, para describir las características demográficas, clínicas y radiológicas,

y las comorbilidades. Además, para la estimación de los valores poblacionales se calcularon los límites de los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de medias y porcentajes (binomiales exactos, en este caso). Para la comparación de la distribución de la PCT, la PCR, el porcentaje de cayados y el recuento de leucocitos ante la presencia o ausencia de bacteriemia, entre los grupos formados según el PSI (I-III frente a IV-V), la etiología (neumococo frente al resto de patógenos), la existencia o no de sepsis grave y *shock* séptico y la toma de antibiótico previo se utilizaron las pruebas de ji al cuadrado o exacta de Fisher, la t de Student y la U de Mann-Whitney, según fueran aplicables. Las comparaciones de los valores de PCT entre los distintos serotipos de *S. pneumoniae* se realizaron mediante ANOVA con análisis post hoc de Tukey y, en su caso, las pruebas consistentes de igualdad de las medias (Welch). La eficacia y capacidad de la PCT, la PCR, el porcentaje de cayados y el recuento de leucocitos para el diagnóstico de bacteriemia y del *S. pneumoniae* como patógeno causal se estudió mediante el análisis de las curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Así, para la estimación del rendimiento diagnóstico poblacional se calculó el IC 95% del área bajo la curva (ABC) de la curva ROC de cada marcador y se comparó frente al valor neutro (0,5). Los errores estándar de las ABC se calcularon por métodos no paramétricos. Se determinaron los puntos de corte en los valores de la PCT con mayor capacidad diagnóstica que maximizaba la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y falsos positivos mediante el índice de Youden. De los puntos de corte escogidos se hallaron la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el negativo (VPN), así como sus IC 95% por métodos binomiales exactos, el coeficiente de probabilidad positivo (CP+) y el negativo para cada resultado estudiado. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM<sup>®</sup>-SPSS<sup>®</sup> Statistics 19 para Windows y se consideró como significativo un valor de  $p < 0,05$ .

#### Resultados

Durante el período de estudio se encontraron 520 pacientes consecutivos que cumplían los criterios de inclusión, de los cuales 46 fueron excluidos durante el ingreso o el seguimiento por no confirmarse el diagnóstico de NAC o por asociarse este a otros diagnósticos cardiovasculares o pleuropulmonares agudos (no considerados como complicaciones de la propia NAC) que podrían interferir en los valores de PCT y PCR. Así, finalmente un total de 474 pacientes se incorporaron al estudio. La edad media (DE) fue de 63,84 (20,74) años en los 85 (17,9%) pacientes con NAC bacteriémica (NACB), de los que 45 eran varones (52,9%), y por otro lado de 65,54 (20,08) años en los 389 (82,1%) enfermos con NAC sin bacteriemia (NACSB), de los que 237 eran varones (60,9%).

Las características sociodemográficas, clínicas, de gravedad, radiológicas, gasométricas, los hallazgos de laboratorio, los valores de PCR y PCT, las comorbilidades (y el cálculo del índice de Charlson) y la distribución de los pacientes según la clasificación del PSI (I-III y IV-V) de todos los enfermos del estudio se muestran en la **tabla 2**. Al comparar los pacientes con NACB y NACSB no se encontraron, salvo una mayor proporción de nefropatías en los primeros (8,2 frente a 5,1%,  $p = 0,044$ ), diferencias sociodemográficas ni de comorbilidades, ni en el índice de Charlson. Por el contrario, sí existieron diferencias significativas ( $p < 0,01$ ) y un mayor número de casos de sepsis, sepsis grave, *shock* séptico, NACG, necesidad de ventilación mecánica, valor medio del PSI, incidencia de infiltrados multilobares o bilaterales, acidosis, insuficiencia respiratoria y cociente presión parcial de oxígeno/fracción de oxígeno en aire inspirado  $< 250$  a favor de los casos de NACB (porcentajes y valor de  $p$  en la **tabla 2**).

El destino inicial de los pacientes desde el SU, los tiempos de estancia hospitalaria y de estabilización clínica, así como la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días se describen en la **tabla**



Tabla 2

Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias con neumonía adquirida en la comunidad

Características de los pacientes (n=474)	NAC con bacteriemia (n=85; 17,9%)	NAC sin bacteriemia (n=389; 82,1%)	p
<b>Demográficos</b>			
Edad			
Media (DE), años	63,84 (20,74)	65,54 (20,08)	0,480
Mediana (extremos), años	67 (15-94)	68 (16-99)	
Sexo varón	45 (52,9%)	237 (60,9%)	0,182
Toma de antibiótico en las 72 h previas	35 (41,2%)	142 (36,5%)	0,246
Procedencia de residencia	14 (16,5%)	57 (14,7%)	0,671
Fumador	40 (47,1%)	163 (41,9%)	0,399
<b>Comorbilidades</b>			
Neoplasia oncohematológica	10 (11,8%)	64 (16,5%)	0,281
Enfermedad hepática	3 (3,5%)	12 (3,1%)	0,523
Enfermedad cardíaca congestiva	19 (22,4%)	95 (24,4%)	0,402
Enfermedad cerebrovascular	8 (89,4%)	31 (8%)	0,398
Enfermedad renal	7 (8,2%)	20 (5,1%)	0,192
Diabetes	20 (23,5%)	57 (14,7%)	0,044
EPOC	21 (24,7%)	117 (30,1%)	0,323
OCD	10 (11,8%)	34 (8,7%)	0,384
Número de comorbilidades <sup>a</sup>			
Media (DE)	1,01 (1,06)	0,99 (1,01)	0,874
Mediana (rango)	1 (0-4)	1 (0-4)	
Índice de Charlson			
Media (DE)	1,84 (1,55)	1,73 (1,39)	0,528
Mediana (rango)	2 (0-6)	2 (0-6)	
<b>Clínicas y de gravedad</b>			
Confusión-alteración de consciencia	24 (28,2%)	47 (12,1%)	< 0,001
Hipotermia (T <sup>a</sup> < 35 °C)	12 (14,1%)	10 (2,6%)	< 0,001
Criterios de sepsis	74 (87,1%)	178 (45,8%)	< 0,001
Criterios de sepsis grave	38 (44,7%)	23 (5,9%)	< 0,001
Criterios de shock séptico	9 (69,2%)	4 (30,8%)	< 0,001
Utilización de ventilación mecánica	13 (15,3%)	19 (4,9%)	0,001
NACG <sup>b</sup>	44 (51,8%)	24 (6,2%)	< 0,001
<b>PSI</b>			
Media (DE)	125,33 (41,67)	94,29 (42,77)	< 0,001
Mediana (rango)	123 (39-210)	92 (19-210)	
Distribución por grupos de PSI			< 0,001
PSI I-III	26 (30,58%)	194 (49,87%)	0,001
PSI IV-V	59 (69,41%)	191 (49,10%)	0,001
<b>Radiológicas y gasométricas</b>			
Infiltrado unilobar/multilobar/bilateral	37/33/15 (43,5-38,8-17,6%)	305/63/21 (78,4-16,1-5,39%)	< 0,001
Derrame pleural	20 (23,5%)	73 (18,8%)	0,196
pH arterial < 7,35	19 (22,4%)	30 (8,6%)	0,001
PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250	21 (24,7%)	26 (7%)	0,01
PO <sub>2</sub> < 60 mmHg	53 (62,4%)	160 (42,9%)	0,002
<b>Hallazgos de laboratorio</b>			
Urea > 64 mg/dl o Cr > 1,5 mg/dl	32 (37,6%)	48 (12,3%)	< 0,001
Sodio < 130 mEq/l	8 (9,4%)	23 (5,9%)	0,231
Glucemia > 250 mg/dl	8 (9,4%)	24 (6,2%)	0,337
Hematocrito < 30%	5 (5,9%)	65 (16,7%)	0,011
Leucocitosis > 12.000/mm <sup>3</sup> o > 10% cayados	56 (65,9%)	190 (48,8%)	0,006
Leucopenia < 4.000/mm <sup>3</sup>	5 (5,9%)	26 (6,7%)	0,500
Trombocitopenia < 100.000/mm <sup>3</sup>	7 (8,2%)	16 (4,1%)	0,157
Antigenuria positiva <sup>c</sup>	69 (81,2%)	105 (27%)	< 0,001
Valores PCR, media (DE); (extremos), mg/l	90,38 (32,93); (19-180)	77,04 (49,05); (7-354)	0,017
Valores PCT, media (DE); (extremos), ng/ml	10,57 (15,76); (0,62-100)	0,36 (0,42); (0,02-3,43)	< 0,001
Recuento leucocitos, media (DE); (extremos), mm <sup>3</sup>	14.989 (7.311); (600-50.900)	12.286 (6.299); (400-47.550)	0,002

Cr: creatinina; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; NACG: neumonía adquirida en la comunidad grave; OCD: oxigenoterapia continua domiciliaria; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; PSI: *Pneumonia Severity Index*; T<sup>a</sup>: temperatura.

Los porcentajes excluyen los datos perdidos si los hubiere.

<sup>a</sup> Incluye neoplasia, enfermedad hepática, enfermedad cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal, diabetes y EPOC.

<sup>b</sup> NACG, definida en el texto.

<sup>c</sup> Antigenuria positiva: 174 casos (163 para neumococo y 11 para *Legionella*).

3. En los pacientes con NACB la mortalidad global intrahospitalaria fue del 18,8% (16 casos) y a los 30 días fue del 25,9% (22), mientras que en los enfermos con NACSB fue del 2,1% (8) y 2,3% (9) ( $p < 0,001$ ), respectivamente. También se encontraron diferencias significativas en los tiempos de estabilización clínica y estancia hospitalaria.

La identificación del patógeno en todas las NAC se realizó en 225 casos (47,5%), 140 en el grupo de NACSB (36%). Los diagnósticos

microbiológicos tanto del grupo de NACB como del NACSB se describen en la tabla 4. De los 85 casos de NACB se aisló *S. pneumoniae* en 70 (82,4%) y en otras 5 ocasiones en NAC mixtas (2 con *Mycoplasma pneumoniae*, 2 con virus Influenza A y un caso junto con virus respiratorio sincitial). En 174 casos (36,7%) se obtuvo una antigenuria positiva: 163 para neumococo (93%) y 11 para *Legionella* (7%). De los 75 aislamientos de *S. pneumoniae*, se identificó el serotipo en 70, con la siguiente distribución: serotipo

**Tabla 3**

Características de evolución y destino en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad

Características de los pacientes (n=474)	NAC con bacteriemia (n=85; 17,9%)	NAC sin bacteriemia (n=389; 82,1%)	p
Estancia hospitalaria en días, media (DE)	9,20 (6,26)	8,05 (5,53)	0,103
Estabilización clínica en días, media (DE)	4,05 (1,82)	2,67 (1,64)	< 0,001
Días de clínica previa, media (DE)	3 (0,96)	3,67 (1,80)	0,001
Destino inicial de los pacientes			
Alta	2 (2,3%)	84 (97,7%)	< 0,001
Observación y alta	2 (4,2%)	46 (95,8%)	
UCE	13 (27,7%)	34 (72,3%)	
Planta	53 (19,9%)	213 (80,1%)	
UCI	15 (55,6%)	12 (44,4%)	
Reingreso tras el alta desde Urgencias	2 (2,4%)	5 (1,3%)	0,460
Mortalidad			
Intrahospitalaria	16 (18,8%)	8 (2,1%)	< 0,001
Acumulada a los 30 días	22 (25,9%)	9 (2,3%)	

DE: desviación estándar; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; UCE: Unidad de Corta Estancia; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Los porcentajes excluyen los datos perdidos si los hubiere.

**Tabla 4**

Diagnósticos microbiológicos

Patógeno confirmado	Total (n=474)	NAC con bacteriemia (n=85)	NAC sin bacteriemia (n=389)
Sin diagnóstico	249 (52,5)	0 (0)	249 (64)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	163 (34,4)	70 (82,4)	93 (23,9)
<i>Legionella pneumophila</i>	11 (2,3)	0 (0)	11 (2,8)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	8 (1,7)	0 (0)	8 (1,7)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	5 (1,1)	0 (0)	5 (1,3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	7 (1,5)	3 (3,5)	4 (1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (0,8)	2 (2,4)	2 (0,5)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3 (0,6)	0 (0)	3 (0,8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (1,1)	2 (2,4)	3 (0,8)
Otros gramnegativos	4 (0,8)	2 (2,4)	2 (0,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (0,6)	1 (1,2)	2 (0,5)
Influenza A	4 (0,8)	0 (0)	4 (1)
VRS	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,3)
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. pneumoniae</i>	3 (0,6)	2 (2,4)	1 (0,3)
<i>S. pneumoniae</i> + Influenza A	3 (0,6)	2 (2,4)	1 (0,3)
<i>S. pneumoniae</i> + VRS	1 (0,2)	1 (1,2)	0 (0)

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; VRS: virus respiratorio sincitial.

Datos expresados en n (%).

19A (n = 12), 7F (11), 1 (7), 3 (6), 24F (5), 6A (4), 14 (3), y también se caracterizaron otros 19 serotipos con 2 o menos aislamientos (22 casos).

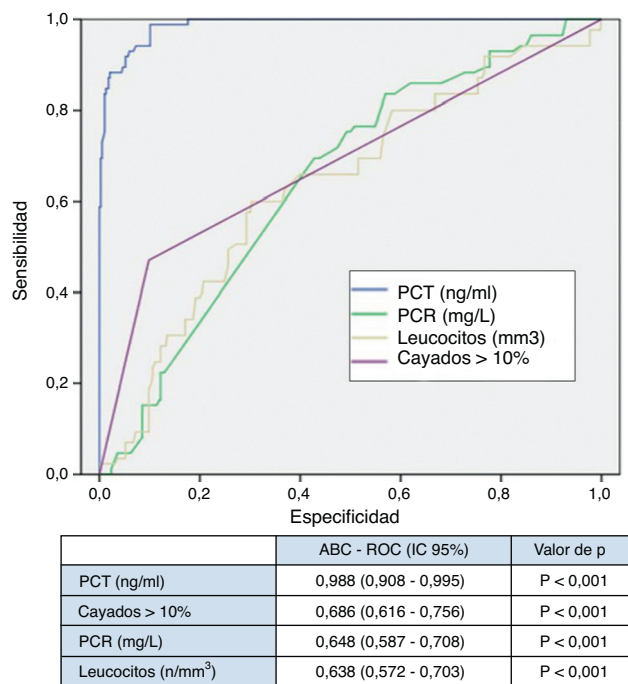
Los valores medios de PCR y leucocitos (tabla 2) muestran diferencias significativas entre las NACB y las NACSB, pero las mayores diferencias se encuentran al comparar la PCT (media [DE] de 10,57 [15,76] frente a 0,36 [0,42] ng/ml,  $p < 0,001$ ). Estas diferencias son incluso mayores al comparar la NACB originada específicamente por *S. pneumoniae* con la NACSB (11,36 [16,90] frente a 0,36 [0,42] ng/ml,  $p < 0,001$ ). Y dentro de las NACB por *S. pneumoniae* existen diferencias globales intergrupo ( $p = 0,008$ ) entre los valores de los serotipos 7F (23,43 [33,49] ng/ml), 19A (19,61 [14,42] ng/ml), 3 (18,01 [10,81] ng/ml) y 1 (12,67 [8,62] ng/ml), comparando con las NAC originadas por los serotipos 6A (3,76 [1,10] ng/ml), 14 (2,85 [2,46] ng/ml), 24F (2,77 [1,71] ng/ml) y los otros 19 identificados (media de 3,08 [2,39] ng/ml en todos ellos). Aunque solo al comparar subgrupos se logró establecer diferencias parciales ( $p = 0,002$ ) entre el serotipo 7F y el resto.

Por otro lado, y en relación con el análisis de los serotipos, se encontraron asociaciones entre estos y las variables de gravedad clínica y mortalidad, como fueron: existencia de sepsis grave en el 83,3% de los casos de serotipo 3, 75% en el 19A y 71,4% en el serotipo 1 ( $p = 0,002$ ); existencia de shock séptico en el 50% de los casos del serotipo 3, 28,6% casos en el 1 y 25% en los casos de serotipo 6A ( $p = 0,029$ ). En cuanto a la mortalidad intrahospitalaria

y a los 30 días, aunque no se encontraron diferencias significativas (posiblemente por el corto número de casos), sí las hubo en los porcentajes de forma evidente: mortalidad a los 30 días del 57,1% (serotipo 1), del 33,3% (serotipo 3) y del 25% (serotipo 19A). En el mismo sentido, y casi con los mismos serotipos, la presentación radiológica con implicación multilobar o bilateral se encontró en el 83,3% de los pacientes con serotipo 3 y en el 75% de los casos con serotipos 19A y 6A.

En la figura 1 se describen los valores del ABC-ROC de la PCT, la PCR, el recuento de leucocitos y las formas jóvenes (cayados) para predecir la existencia de NACB. Aunque el ABC-ROC obtenida para la PCR de 0,648 (IC 95% 0,587-0,708,  $p < 0,001$ ), para el recuento de leucocitos de 0,638 (IC 95% 0,572-0,703,  $p < 0,001$ ) y para las formas jóvenes ( $> 10\%$  cayados) de 0,868 (IC 95% 0,616-0,756,  $p < 0,001$ ) son significativas, la PCT muestra una capacidad muy superior a estas, con un ABC-ROC de 0,988 (IC 95% 0,908-0,995,  $p < 0,001$ ). Y esta misma ABC-ROC de 0,988 es la que consigue la PCT para predecir NACB cuando la bacteria aislada es *S. pneumoniae*. También se encuentran diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) tanto en el ABC-ROC para predecir etiología por *S. pneumoniae* sin bacteriemia en una NAC (0,649 con IC 95% 0,593-0,705) como para predecir positividad del antígeno en orina para neumococo (0,656 con IC 95% 0,601-0,711).

El punto de corte de la PCT con mayor capacidad diagnóstica encontrado, y además similar al de estudios previos realizados por



**Figura 1.** Capacidad predictiva de la procalcitonina de bacteriemia en la neumonía adquirida en la comunidad.

ABC-ROC: área bajo la curva Receiver Operating Characteristic; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina.

nuestro grupo, fue de 0,95 ng/ml (todos los valores de los rendimientos diagnósticos para la predicción de bacteriemia se muestran en la [tabla 5](#)), tanto para la predicción de NACB en general como para la NACB por *S. pneumoniae* en particular.

## Discusión

Nuestros resultados confirman, como habían apuntado otros autores<sup>6-8</sup>, que la PCT posee una muy elevada capacidad predictiva de bacteriemia en la NAC, y que en la gran mayoría de los casos, cuando se sospecha esta, se debe asumir, hasta obtener los resultados definitivos de los hemocultivos, que la bacteria implicada es *S. pneumoniae*, aislada o asociada a otra bacteria atípica o virus (NAC mixta)<sup>23</sup>. La PCT, al ser capaz de predecir una NACB, puede convertirse en una eficaz herramienta de ayuda para orientar las decisiones que debe tomar el clínico en su valoración del paciente con NAC de forma urgente: decidir el alta o ingreso, la solicitud de hemocultivos y antigenuria, y la administración precoz del tratamiento antimicrobiano adecuado, decisiones que son trascendentales para el pronóstico y la evolución en los pacientes más graves<sup>3,5</sup>. En este sentido cabe destacar la baja incidencia encontrada de reingresos tras ser dados de alta los pacientes con NAC desde el SU en nuestro estudio (con NACB un 2,4% y con NACSB un 1,3%,  $p = 0,460$ ), lo que creemos está condicionado precisamente por la mayor adecuación de las altas e ingresos al utilizar la PCT como ayuda, junto al PSI, para

decidir el alta o ingreso, como ya se ha demostrado en estudios previos<sup>3,21,24</sup>.

Con una mortalidad del 26% a los 30 días, mayor que la de otras series recientes que analizan pacientes con NACB<sup>6-8</sup>, y mucho más elevada que las que analizan en conjunto NACB y NACSB<sup>25</sup>, el diagnóstico microbiológico conseguido en nuestro estudio (47,5%, con predominio de *S. pneumoniae* en el 72,4% de los casos) es superior al comunicado en la mayoría de los estudios realizados en los SU (< 30%)<sup>25,26</sup>, aunque menor que aquellos que emplearon un protocolo de estudio sistemático exhaustivo en todos los enfermos (67,98%)<sup>27</sup>, o en un reciente estudio de Capelastegui et al.<sup>28</sup> que incluyó pacientes hospitalizados y domiciliarios, obteniendo el 55,7% de diagnósticos microbiológicos. Por otro lado, la rentabilidad de los hemocultivos, que en nuestro estudio fueron positivos en el 17,9%, es similar o superior a la mayoría de los estudios comparados<sup>6,8</sup> y en clara relación con los pacientes que presentan mayores valores de PCT y situación de sepsis grave y shock séptico.

De acuerdo con distintos estudios que señalan a la PCT como el biomarcador con mayor capacidad predictiva de bacteriemia en la NAC en los SU<sup>8,14,16</sup>, nuestros resultados otorgan una capacidad muy superior a la PCT sobre la PCR, la existencia de cayados y sobre el recuento de leucocitos totales, mayor que en los citados trabajos y confirmando los obtenidos en trabajos previos de nuestro grupo<sup>8</sup>, aunque con muestras mucho menores. Con un ABC de 0,988 ( $p < 0,001$ ) y un punto de corte de 0,95 ng/ml de PCT se obtiene (para la NACB originada o no por *S. pneumoniae*) una sensibilidad del 94%, una especificidad del 91% y un VPN mayor del 98,5%, además de unos CP+ de 10,45 (para NACB en general) y 10,51 (para NACB por *S. pneumoniae*), lo que le concede una capacidad muy importante para descartar la sospecha de bacteriemia en la NAC en el SU, incluso mayor que en otros estudios (VPN 94-97%)<sup>6,16</sup>, con lo que esto supone a la hora del abordaje inmediato del paciente con NAC (extraer hemocultivos, necesidad de administración precoz del tratamiento empírico adecuado en el SU y decisión de ingreso hospitalario). En el caso de sospecha fundamentada de NACB por *S. pneumoniae* (como lo sería al obtener una PCT > 0,95 ng/ml con/sin antigenuria positiva), nos obligaría a adecuar el tratamiento antimicrobiano y administrar un betalactámico más un macrólido (o fluoroquinolona) según las recomendaciones de la última guía de consenso para el tratamiento de la NAC<sup>4</sup>.

En este sentido, pero con un punto de corte inferior, en un reciente estudio Müller et al.<sup>6</sup> proponen extraer hemocultivos y sospechar bacteriemia en la NAC cuando la PCT sea superior a 0,25 ng/ml. Tudela et al.<sup>16</sup> y otros estudios y revisiones<sup>3</sup> recientes coinciden en torno a una determinación obtenida de 0,5 a 1 ng/ml de PCT como el valor más preciso para sospechar bacteriemia e indicar la necesidad de hemocultivos, siempre que no se hayan tomado previamente antibióticos, en cuyo caso habría que reconsiderar cada caso en función de la situación clínica y las características del paciente<sup>3,14</sup>.

A la hora de predecir la etiología bacteriana o viral y distinguir entre las bacterias atípicas (*Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*), *Legionella* sp., *S. pneumoniae* y otras bacterias, se ha señalado que solo la PCT puede poseer capacidad discriminativa, incluso a partir de puntos de corte de 0,15 ng/ml (España et al.)<sup>29</sup>. El rendimiento diagnóstico para orientar una

**Tabla 5**

Puntos de corte y rendimiento diagnóstico para la predicción de bacteriemia en la neumonía adquirida en la comunidad con/sin *Streptococcus pneumoniae* como patógeno etiológico

Predicción (punto de corte)	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	CP+	CP-
Bacteriemia, PCT ≥ 0,95 ng/ml	94,1% (86,8-98,0)	91% (87,7-93,6)	69,5% (60,2-77,8)	98,6% (96,7-99,5)	10,45	0,06
Bacteriemia por <i>Streptococcus pneumoniae</i> , PCT ≥ 0,95 ng/ml	94,6% (86,9-98,5)	91% (87,6-93,6)	66,9% (57,1-75,8)	98,8% (97,1-99,6)	10,51	0,05

CP+: cociente de probabilidad positivo o *positive likelihood ratio*; CP-: cociente de probabilidad negativo o *negative likelihood ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCT: procalcitonina; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

etiología bacteriana es muy superior al conseguido por PCR<sup>8,27,29</sup>. En nuestro estudio existen diferencias significativas entre los valores de PCT al comparar los casos con confirmación microbiológica de *S. pneumoniae* (solo o en casos de NAC mixta junto con virus o *Mycoplasma pneumoniae*) y el resto de las NAC (con y sin diagnóstico microbiológico), de forma que con un punto de corte de 0,85 ng/ml de PCT se obtiene un VPN de 93,5% y un ABC-ROC de 0,649.

En relación con los serotipos de neumococo encontrados, pensamos que puede ser relevante para las estrategias de vacunación en adultos conocer y confirmar que en nuestro medio los más frecuentes productores de NACB (serotipos 19A, 7F, 1, 3 y 6A) se asocian con los valores más altos de PCT, con la mayor evolución a cuadros de sepsis grave y shock séptico, con una mayor afectación multilobar y bilateral en la radiología y con una mayor mortalidad. Nuestros resultados resultan muy superponibles a los publicados por otros autores en estudios o revisiones recientes<sup>9,30</sup>. Dichos serotipos se encuentran incluidos tanto en la vacuna conjugada 13-valente autorizada por la Agencia Europea del Medicamento en octubre de 2011 y en nuestro país en julio de 2012 para adultos, como en la vacuna 23-valente<sup>4</sup>. Por los resultados obtenidos en nuestro trabajo, aunque la muestra ha sido insuficiente para establecer distintas comparaciones y conclusiones, y la trascendencia que tiene el que las estrategias de vacunación sean las adecuadas, pensamos que esta puede ser una línea de investigación en el futuro dado que no hemos encontrado ningún trabajo que relacionara los valores de PCT con la gravedad, la respuesta inflamatoria y la mortalidad según los serotipos de *S. pneumoniae* identificados.

Finalmente cabe decir, aunque es un aspecto que siempre se debería considerar, que no se ha estimado la toma de antibióticos previa al no haberse encontrado diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) entre el grupo de pacientes que sí los había tomado y el que no. En relación con el tiempo de evolución clínica hasta la llegada al SU del paciente con NAC, sí se encontraron diferencias ( $p = 0,001$ ) cuando se confirmó NACB respecto a los casos con NACSB, ya que el paciente acudió 0,67 días antes de media cuando los hemocultivos fueron positivos.

Aunque para el análisis del valor clínico de la PCT nos parece adecuado el haber excluido a los pacientes inmunodeprimidos y aquellos en los que no se mantuvo el diagnóstico de la NAC, se debe tener en cuenta porque podría introducir un potencial sesgo para la aplicación en la práctica clínica de los biomarcadores.

Nuestro estudio tiene distintas limitaciones, como son su carácter unicéntrico y el tamaño de la muestra, que para algunas comparaciones resultó escasa. Otras limitaciones menores habrían podido producir algún sesgo o déficit de información al no haber tenido en cuenta la situación funcional o el análisis de las complicaciones (derrame-empiema). Por otro lado, no se han analizado o comparado otras escalas pronósticas de gravedad, como pudiera ser el CURB65, con los valores de PCT, lo que hubiera añadido una información complementaria. Tampoco se incluyó la medición inicial de la temperatura como variable predictiva, aunque esta frecuentemente suele estar artefactada por la administración previa no solo de antimicrobianos, sino, más aún, de antipiréticos. A pesar de estas limitaciones, creemos en la validez interna del estudio y que este muestra la realidad del papel que puede desempeñar la PCT para predecir NACB en el SU e incluso su evolución comparando varias mediciones consecutivas, reflejo de la dinámica de la propia infección<sup>31,32</sup>.

En conclusión, en los pacientes con NAC la PCT consigue un gran rendimiento diagnóstico para descartar o sospechar bacteriemia y para orientar la etiología de la NAC por *S. pneumoniae*. Los serotipos de neumococo más frecuentes (1, 3, 19A y 7F) se presentan con mayores valores de PCT, como reflejo de una mayor respuesta inflamatoria sistémica, gravedad clínica y peor pronóstico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A la Dra. Asunción Fenoll Comes (Instituto de Salud Carlos III), la Dra. Carmen García Colmenero (Delegación Provincial de Sanidad de Toledo) y la Dra. Susana Brea Zubigaray por su ayuda e información en la caracterización de las cepas aisladas de *Streptococcus pneumoniae*. Al Dr. Rafael Cuena Boy por su ayuda en el análisis estadístico del estudio.

## Bibliografía

- Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:111-30.
- Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM. Estudio INFURG-SEIMC: Epidemiología de las Infecciones en los Servicios de Urgencias Hospitalarias y evolución en la última década. *Emergencias*. en representación del grupo INFURG-SEIMC. 2013;25:368-78.
- Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Candel González FJ. ¿Cuándo, dónde y cómo ingresar al paciente con neumonía adquirida en la comunidad? *Rev Clin Esp*. 2013;213:99-107.
- Torres A, Barberán J, Falgera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea. et al. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2013;140:223. e1-19.
- Julián-Jiménez A. ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? *Emergencias*. 2011;23:161-3.
- Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: A prospective cohort trial. *Chest*. 2010;138:121-9.
- Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Benoit G. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2006;32:469-72.
- Julián-Jiménez A, Timón J, Laserna EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo MJ, Cabezas-Martínez A, et al. Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.015>
- Cardinal-Fernández P, García Gabarrot G, Echeverría P, Zum G, Hurtado J, Rieppi G. Aspectos clínicos y microbiológicos de la neumonía aguda comunitaria a *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Clin Esp*. 2013;213:88-96.
- Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:33-7.
- Tudela P, Lacoma A, Prat C, Mòdol JM, Giménez M, Barallat J, et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:685-90.
- Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? *Emergencias*. 2012;24:343-5.
- Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttrop N, Welte T, The German Competence Network for the Study of Community Acquired Pneumonia (CAP-NETZ) Study Group. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1426-34.
- Julián-Jiménez A, Candel González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005>
- Vail GM, Xie YJ, Haney DJ, Barnes CJ. Biomarkers of thrombosis, fibrinolysis, and inflammation in patients with severe sepsis due to community-acquired pneumonia with and without *Streptococcus pneumoniae*. *Infection*. 2009;37:358-64.
- Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias*. 2012;24:348-56.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-50.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell D, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2:S27-72.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8.
- Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.



21. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Parejo R, Laín-Terés N, Cuenca-Boy R, Lozano-Ancín A. Mejora del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. Arch Bronconeumol. 2013;49:230–40.
22. Halm EA, Teirstein AS. Management of community acquired pneumonia. N Engl J Med. 2002;347:2039–45.
23. Julián-Jiménez A, Palomo ML, Parejo R, Laín N. Neumonía mixta bacteriana: ¿realidad no reconocida? Rev Clin Esp. 2011;375–83.
24. Julián-Jiménez A, Parejo R, Cuenca-Boy R, Palomo MJ, Laín-Terés N, Lozano-Ancín A. Intervenciones para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad desde el servicio de urgencias. Emergencias. 2013;25:379–92.
25. Juan A, Jacob J, Llopis F, Gómez-Vaquero C, Ferré C, Pérez-Mas JR, et al. Análisis de la seguridad y la eficacia de la unidad de corta estancia en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Emergencias. 2011;23:175–82.
26. Ferré C, Llopis F, Jacob J, Juan A, Palom X, Bardés I, et al. Evaluación de la utilidad de la tinción de Gram del esputo para el manejo de la neumonía adquirida en urgencias. Emergencias. 2011;23:108–11.
27. Bello S, Laserra AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA, Vera E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. Eur Respir J. 2012;39:1144–55.
28. Capelastegui A, España PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: Link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. BMC Infect Dis. 2012;12:134.
29. España PP, Capelastegui A, Bilbao A, Díez R, Izquierdo F, López de Goicoetxea MJ, et al. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumoniae. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31:3397–405.
30. Aspa J. Neumonía adquirida en la comunidad, el futuro en el presente: complicaciones cardiovasculares y vacunas conjugadas. Arch Bronconeumol. 2012;48:347–8.
31. Lacoma A, Rodríguez N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Andreo F, Ramírez A, et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31:825–33.
32. Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. Expert Rev Respir Med. 2012;6:203–14.



# Revista Clínica Española

[www.elsevier.es/rce](http://www.elsevier.es/rce)



## ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

### ¿Cuándo, dónde y cómo ingresar al paciente con neumonía adquirida en la comunidad?

A. Julián-Jiménez<sup>a,\*</sup>, J. González-Castillo<sup>b</sup> y F.J. Candel González<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias-Medicina Interna, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

<sup>b</sup> Servicio de Urgencias-Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Recibido el 27 de noviembre de 2011; aceptado el 16 de febrero de 2012

Disponible en Internet el 4 de abril de 2012

#### PALABRAS CLAVE

Neumonía adquirida en la comunidad;  
Escala pronóstica;  
Urgencias;  
Marcadores biológicos;  
Procalcitonina;  
Proadrenomedulina;  
Unidad de corta estancia

#### KEYWORDS

Community-acquired pneumonia;  
Prognostic scales;  
Emergency room;  
Biological markers;  
Procalcitonin;  
Pro-adrenomedullin;  
Short-stay unit

**Resumen** La neumonía adquirida en la comunidad constituye la principal causa de muerte (10-14%) por enfermedad infecciosa y origina gran parte de las sepsis y shock sépticos atendidos en los servicios de urgencias. Existe gran variabilidad en sus tasas de ingreso (22-61%), y de estos, el 10-20% lo hace en una unidad de cuidados intensivos. Determinar correctamente la necesidad de ingreso (el cuándo), la ubicación (el dónde) y la intensidad de cuidados requeridos (el cómo) va a condicionar el pronóstico del paciente, la solicitud de pruebas básicas y estudios microbiológicos, la pauta antibiótica (vía y duración), la intensidad de observación clínica y, a la postre, la utilización de recursos sociosanitarios (costes). Este trabajo pretende orientar en la toma de estas decisiones teniendo en cuenta las nuevas tendencias en valoración pronóstica y las alternativas a la hospitalización convencional.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**When, where and how should a patient with community acquired pneumonia be admitted?**

**Abstract** Community-acquired pneumonia is the leading cause of death (10%-14%) from infectious disease and the source of many sepsis and septic shock cases attended in the emergency departments. There is great variability in the admission rates (22%-61%), and 10%-20% of such admissions have to be done in the intensive care unit. The correct determination of need for admission (when), admission site (where) and burden of delivered care (how) will determine the patient's prognosis, request for basic and microbiological studies, antibiotic regimen (via and duration), clinical follow-up intensity and, consequently, the use of socio-health resources (costs). This article aims to orient decision-making, taking into account the new trends in prognostic evaluation tendencies and the current alternatives to the classic hospital admission.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [agustinj@sescam.jccm.es](mailto:agustinj@sescam.jccm.es) (A. Julián-Jiménez).

## Caso clínico

Varón de 38 años de edad que consulta en el servicio de urgencias (SU) por presentar fiebre de 39°C, sudoración profusa, escalofríos, tiritera y dolor torácico con la inspiración profunda en hemitórax derecho, disnea de esfuerzo y expectoración purulenta herrumbrosa. Impresionaba de gran afectación general. La presión arterial (PA) era de 120/70 mmHg, la frecuencia respiratoria 34 respiraciones por minuto, la frecuencia cardíaca 116 latidos por minuto y la saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>), mientras respiraba aire ambiente, del 90%. La exploración física evidenciaba una marcada hipoventilación con crepitantes en campo pulmonar derecho. La radiografía posteroanterior y lateral de tórax mostraba un infiltrado de aspecto intersticial-lineal en el lóbulo superior derecho (LSD) y en el lóbulo inferior derecho. El estudio analítico mostraba 21.300 leucocitos  $\mu$ /l (70% neutrófilos, 16% cayados), urea 42 mg/dl, sodio 134 mEq/l, proteína C reactiva (PCR) 90 mg/l; procalcitonina (PCT) 10 ng/ml y una gasometría arterial basal con pH 7,48, presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) 58,4 mmHg, presión arterial de carbónico (PaCO<sub>2</sub>) 38,6 mmHg, HCO<sub>3</sub> 24,2 mmol/l y SatO<sub>2</sub> 90,8%.

Con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y una valoración pronóstica según índice de Fine = grupo II y de la escala CURB-65 (acrónimo correspondiente a las siglas en inglés de confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica [PAS] o diastólica [PAD] y edad  $\geq$  65 años) = 1:

- ¿Deberíamos ingresar al paciente? Si fuese así, ¿dónde?
- ¿Qué influencia debe tener el juicio clínico en nuestra decisión?
- ¿Qué predicción de bacteriemia tiene el enfermo?
- ¿Qué aportan los biomarcadores (BM) y la situación clínica de sepsis (S) para indicar el ingreso?
- ¿Qué criterios adicionales debemos valorar junto a las escalas pronósticas?
- ¿Existen alternativas a la hospitalización convencional para los pacientes con NAC?

## Los servicios de urgencias y los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad

La NAC representa la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa y la sexta en general en países occidentales (del 10-14%, según la edad y los factores de riesgo asociados). Origina gran parte de las S, sepsis graves (SG) y shock sépticos (SS) que se atienden en los SU<sup>1</sup>. En España su incidencia está en torno a los 2-11 casos/1.000 habitantes/año y puede aumentar a 15-35 casos/1.000 habitantes/año en épocas de epidemia viral, en invierno, en los mayores de 65 años y en enfermos crónicos o con hábitos tóxicos, entre otros<sup>2</sup>. Existe una gran variabilidad, entre distintos centros y entre los clínicos de un mismo centro, en el manejo de los aspectos diagnóstico-terapéuticos de los pacientes con NAC<sup>1</sup>. Las tasas de ingreso (22-61%) difieren mucho según centros, época del año y características de los pacientes. El 10-20% de los pacientes hospitalizados con NAC lo hacen en una unidad de cuidados intensivos (UCI), donde la mortalidad puede incrementarse al 20-50%<sup>3</sup>.

Al menos el 75% de todas las NAC son atendidas en los SU, resultando evidente el papel transcendental del médico de urgencias en el manejo inicial de estos procesos, que podrá marcar su evolución y morbilidad posterior<sup>1-3</sup>. La decisión de ingresar al paciente con NAC (el cuándo), de la ubicación adecuada (el dónde) y de los cuidados que se precisan (el cómo) van a condicionar tanto el pronóstico del paciente (morbimortalidad), como la solicitud de pruebas de laboratorio, estudios microbiológicos, la elección inicial de pautas antimicrobianas, la intensidad de la observación clínica y el uso de recursos sociosanitarios<sup>4</sup>. De todo ello dependerán los costes finales que se incrementan de 8 a 25 veces en el paciente ingresado respecto al tratado en su domicilio<sup>3</sup>. Estas decisiones tendrán implicaciones para la seguridad y calidad asistencial ofrecida al paciente<sup>5</sup> y para su coste-efectividad<sup>4,6</sup>. La hospitalización inadecuada aumenta la probabilidad de experimentar iatrogenia, episodios adversos e infecciones nosocomiales<sup>2,4</sup>. El uso de guías de práctica clínica (GPC) disminuye la proporción de NAC de bajo riesgo, grupos I-III del *Pneumonia Severity Index* (PSI), ingresadas inadecuadamente (49 al 31%), de reconsultas en el SU y se asocia a reducciones en la mortalidad<sup>3,7</sup>. Independientemente de la valoración pronóstica del enfermo y de la decisión final del lugar donde debe ser tratado, no se debe demorar la administración de antibioterapia, sobre todo en los pacientes más graves (con SG o SS)<sup>1-3</sup>.

Con el objetivo de orientar estas decisiones, teniendo en cuenta las nuevas tendencias con relación a la valoración pronóstica en la NAC (modificación o adaptación de las escalas clásicas, nuevas escalas, criterios adicionales, predicción de bacteriemia, situación clínica, valoración de los BM, juicio clínico de un profesional experto, etc.) y las alternativas actuales a la hospitalización convencional (altas precoces, observación del SU, unidad de corta estancia [UCE], hospital de día, hospitalización domiciliaria)<sup>4</sup>, se ha elaborado este trabajo dirigido al paciente adulto no inmunodeprimido ni institucionalizado con NAC.

## La decisión de hospitalización

La valoración de la gravedad resulta fundamental para estimar la intensidad de tratamiento que necesita el paciente con NAC. La mayoría de las escalas pronósticas de gravedad (EPG) surgieron con la idea de convertirse en reglas clínicas que permitiesen estratificar a los pacientes en grupos de riesgo en relación con la mortalidad observada a los 30 días<sup>8,9</sup>. Se han diseñado en función de la presencia de distintos factores pronósticos, dependientes del paciente (edad, enfermedades asociadas, aspectos epidemiológicos, etc.) o dependientes del proceso (hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos)<sup>4</sup>.

Una vez que se decide ingresar al paciente, se deben estimar otros aspectos tales como la duración de la estancia hospitalaria, las tasas de reingreso a los 30 días y la necesidad de reconocer a los pacientes que precisan vigilancia en una UCI por tratarse de una NAC grave (NACG)<sup>3,10,11</sup>. El evitar tanto los ingresos innecesarios como las altas imprecisas constituye un objetivo irrenunciable<sup>1,4</sup>. Se sabe que se ingresa al 38-62% de los pacientes con NAC de bajo riesgo (40% por el juicio clínico) y que, por el contrario, se remite a su lugar de residencia al 3-13% de los de alto

riesgo<sup>4,12</sup>. Resulta difícil encontrar explicaciones sencillas para estos hechos. La asistencia de cada paciente con NAC debe ser individualizada, utilizando como herramienta complementaria las EPG. También deben tenerse en cuenta otros criterios y circunstancias adicionales (derrame pleural, cavitación, afectación multilobar, inestabilidad hemodinámica, sepsis, hiperlactacidemia, etc.) y considerar, además, los aspectos epidemiológicos, personales y condicionamientos sociales de cada paciente que pueden impedir un tratamiento domiciliario (intolerancia oral, hipoxemia, soporte familiar, comorbilidades, hábitos tóxicos, alteraciones psiquiátricas, etc.)<sup>1-4</sup>. Todo ello, teniendo en cuenta los recursos asistenciales disponibles en cada centro. El juicio clínico considerado de forma aislada resulta impreciso e insuficiente. Las EPG tienen grandes limitaciones y solo son herramientas de ayuda junto con las GPC. La variabilidad del juicio clínico y de las recomendaciones de las distintas GPC, según la sociedad científica que las avale, pueden llegar a ser desconcertantes para el clínico<sup>1</sup>.

### Escala de Fine (*Pneumonia Severity Index*), CURB-65 y otras escalas

Aunque existen múltiples EPG, la escala de Fine o PSI<sup>8</sup> y el CURB-65<sup>9</sup> son las más validadas y recomendadas. Tienen una capacidad similar para reconocer a los pacientes con riesgo de fallecer a los 30 días. Capelastegui et al.<sup>13</sup> encontraron gran equivalencia entre las predicciones conseguidas por el PSI y el CURB-65 con áreas bajo la curva de sensibilidad de las escalas de 0,88 (intervalo de confianza al 95% [IC95%] 0,86-0,91) y 0,87 (IC95% 0,84-0,89), respectivamente. Recientemente un metaanálisis que incluye 40 estudios ha confirmado estos datos<sup>14</sup>.

El PSI combina variables demográficas, de morbilidad, hallazgos exploratorios, de laboratorio y radiológicos definiendo 5 clases de riesgo (fig. 1). En función de la clase de riesgo asignada, recomienda tratamiento ambulatorio en los grupos I-II, observación en el SU o en UCE en la clase III e ingreso hospitalario en las clases IV-V<sup>8</sup>. El PSI identifica bien el bajo riesgo de mortalidad en las clases I-III y nos ayuda a decidir «el alta», pero puede infraestimar la gravedad, sobre todo en jóvenes con hipoxia, y no valora criterios y circunstancias adicionales que deben ser tenidos en cuenta. De ahí que surgiera la «escala de Fine o PSI modificado (PSIm)», como una actualización del clásico PSI, según la cual se recomendaría el ingreso de los pacientes de bajo riesgo (I-III) que presentasen insuficiencia respiratoria. El 16-27% de los pacientes ingresados en UCI por NAC son clasificados inicialmente con un PSI I-III y con frecuencia debido a la presencia de insuficiencia respiratoria ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  y/o  $\text{SatO}_2 < 90\%$ )<sup>15</sup>. Por ello parece recomendable utilizar el PSIm en los SU para mejorar la adecuación de los ingresos como en mayor o menor medida recogen o insinúan recientes GPC y distintos autores<sup>1,4-16</sup>.

La *British Thoracic Society* (BTS) confeccionó la escala CURB-65<sup>9</sup> (fig. 1), definiendo 6 grupos de riesgo. Detecta mejor a los pacientes de alto riesgo que deberían ser ingresados, pero también presenta grandes limitaciones al sobreestimar el riesgo en muchos de los mayores de 65 años por el criterio de la edad, que no debería constituir el único indicador del ingreso, y tampoco valora la  $\text{SatO}_2$  o la  $\text{PaO}_2$ . En

**Tabla 1** Comparación de la capacidad de predecir mortalidad de las escalas SCAP, el PSI modificado y los grupos de alto riesgo de PSI y CURB-65

	S	E	VPP	VPN	ABC	p <sup>a</sup>
SCAP	92,1	73,8	21,4	99,2	0,83	
CURB-65(3-5)	68,4	86,8	28,6	97,3	0,78	<0,05
PSI IV-V	94,7	68,1	18,7	99,4	0,81	0,24
PSIm	97,4	57,5	15,1	99,7	0,77	<0,01

ABC: área bajo la curva; CURB-65: confusión, urea, frecuencia respiratoria, presión arterial (*blood pressure*), edad mayor de 65 años. Clases 3-5; E: especificidad; PSI IV-V: *Pneumonia Severity Index*, clases IV y V; PSIm: *Pneumonia Severity Index* modificado (incluye variable  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ); S: sensibilidad; SCAP: *Severity Community Acquired Pneumonia*; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Cuando SCAP tiene  $\geq 10$  puntos consigue una sensibilidad del 92,1% y una especificidad del 73,8% que comparando con CURB-65 es superior, aunque tiene menor sensibilidad que PSI IV-V y que el PSIm.

Adaptada de: Chalmers JD, et al.<sup>14</sup> y España PP, et al.<sup>33</sup>.

<sup>a</sup> Significación estadística con  $p < 0,05$ .

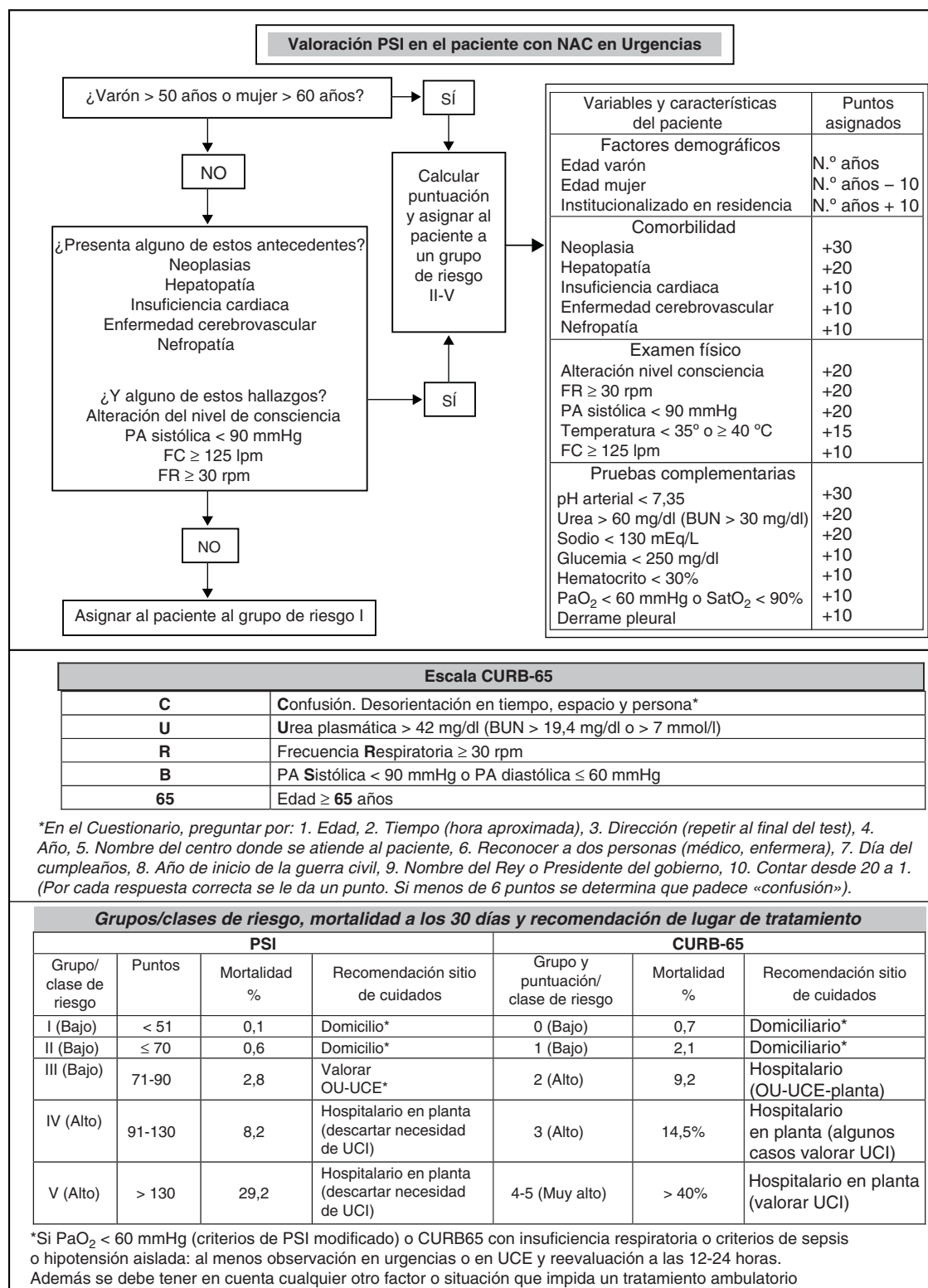
este sentido, algunos autores cuestionan la utilidad de estas EPG en ancianos y sitúan en 75-80 años la edad como nuevo punto de corte como predictor independiente de riesgo de mortalidad<sup>4,10,17</sup>. Dado que el CURB-65 y particularmente el CRB-65 (sin la uremia) son más sencillos de aplicar que el PSI, algunos abogan por su uso en atención primaria. Sin embargo, en los SU actuales no se debería tener ningún problema para aplicar el PSIm<sup>1,3</sup>.

En los últimos años han surgido distintas EPG. Entre ellas destaca la propuesta por España et al.<sup>10</sup>, conocida como SCAP (*Severity Community Acquired Pneumonia*) o «PS-CURXO80» que contiene 2 variables mayores y 6 menores (fig. 2) y que probablemente será avalada por próximas GPC ya que, además de pronosticar la mortalidad como el PSI y el CURB-65 (tabla 1), ya ha sido validada y es capaz de predecir la necesidad de ventilación mecánica (VM) y la evolución a SS. Define una NAC como grave (NACG) si presenta al menos un criterio mayor o 2 menores.

### Criterios adicionales a valorar en la neumonía adquirida en la comunidad

Además de los factores señalados en las EPG comentadas, que confieren una valoración puntual y estática de la NAC, y los dependientes del propio estado funcional del paciente existen otros criterios adicionales independientes y dinámicos, como lo es la propia infección y la respuesta inflamatoria sistémica, que influyen y determinan el pronóstico en las primeras horas de estancia del paciente en el SU<sup>1,3</sup>. Entre estos se encuentran la estimación de la probabilidad de bacteriemia<sup>18</sup>, la existencia de S, SG o SS como estadios de un proceso dinámico y la consideración de diversos BM<sup>19-22</sup>, de utilidad en la toma de decisión de ingreso y/o ubicación más adecuada. Muchos de estos criterios adicionales se utilizan habitualmente en la práctica clínica y con mucha probabilidad alguno o varios de ellos serán incluidos en las nuevas GPC sobre NAC que están preparando distintas sociedades científicas. Desde que en 1997 Fine et al.<sup>8</sup>





**PSI:** *Pneumonia Severity Index*; **NAC:** *Neumonía Adquirida en la Comunidad*; **PA:** *presión arterial*; **FC:** *frecuencia cardíaca*; **lpm:** *latidos por minuto*; **FR:** *frecuencia respiratoria*; **rpm:** *respiraciones por minuto*; **OU:** *observación de Urgencias*; **UCE:** *unidad de corta estancia*; **UCI:** *unidad de cuidados intensivos*. **Adaptada de citas 1, 3, 4, 8, 9.**

**Figura 1** Escalas pronósticas de gravedad (PSI y CURB-65).

SCAP o PS-CURXO 80	
Criterios mayores	Criterios menores
<b>P:</b> pH < 7,30 (13 puntos)	<b>C:</b> Confusión (5 puntos)
<b>S:</b> Presión arterial Sistólica < 90 mmHg (11 puntos)	<b>U:</b> BUN > 30 mg/dl (5 puntos)
	<b>R:</b> Respiraciones por minuto > 30 (9 puntos)
	<b>X:</b> multilobar/bilateral en la radiografía de tórax (5 puntos)
	<b>O:</b> PaO <sub>2</sub> < 54 o PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250 mmHg (6 puntos)
	<b>80:</b> edad ≥ 80 (5 puntos)
Define NAC grave si presenta al menos un criterio mayor o dos menores	
<b>Grupos (0-1) de bajo riesgo:</b> con menos de 10 puntos	
<b>Grupo (2) de riesgo intermedio:</b> con 10-19 puntos	
<b>Grupos (3-4) de alto riesgo:</b> con más de 20 puntos	
Predice el riesgo de mala evolución (desarrollo de SG-SS, necesidad de VM o fallo de tratamiento) y necesidad de UCI	

SMART-COP	
<b>S</b> Systolic BP < 90 mmHg (PAS < 90 mmHg): 2 puntos	
<b>M</b> Afectación multilobar: 1 punto	
<b>A</b> Albúmina < 3,5 g/dl: 1 punto	
<b>R</b> FR ajustada por la edad: 1 punto	→
<b>T</b> Taquicardia ≥ 125: 1 punto	
<b>C</b> Confusión: 1 punto	
<b>O</b> Oxigenación ajustada por la edad: 2 puntos	→
<b>P</b> pH < 7.35: 2 puntos	

<b>Edad</b>	< 50 años	> 50 años
<b>rpm</b>	≥ 25/min	≥ 30/min

<b>Edad</b>	< 50 años	> 50 años
<b>PaO<sub>2</sub></b>	< 70 mmHg	< 60 mmHg
<b>Sat O<sub>2</sub></b>	≤ 93%	≤ 90%
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	< 333	< 250

De 0-2 puntos: **bajo riesgo** de necesidad de SV o SR intensivos  
 De 3-4 puntos: **moderado riesgo** (1 de 8) de necesidad de SV o SR intensivos  
 De 5-6 puntos: **alto riesgo** (1 de 3) de necesidad de SV o SR intensivos  
 Si ≥ 7 puntos: **muy alto riesgo** (2 de 3) de necesidad de SV o SR intensivos

**SCAP:** Severity community-acquired pneumonia; **SG:** sepsis grave; **SS:** shock séptico; **VM:** ventilación mecánica; **UCI:** unidad de cuidados intensivos; **PAS:** presión arterial sistólica; **FR:** frecuencia respiratoria; **rpm:** respiraciones por minuto; **PaO<sub>2</sub>:** presión arterial de oxígeno; **SatO<sub>2</sub>:** saturación de oxígeno; **PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>:** cociente respiratorio (presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno); **SV:** soporte vasopresor; **SR:** soporte ventilatorio.  
**Adaptada de referencias 10 y 11.**

Figura 2 Escalas pronósticas de gravedad (SCAP y SMART-COP).

relacionaron 20 variables independientes con el riesgo de mortalidad, se han comunicado un gran número de artículos que asocian múltiples criterios del paciente o del proceso (algunos ya comentadas) que se han relacionado con un valor predictivo de mortalidad y que podrían hacer recomendable que un paciente con NAC fuese ingresado<sup>1-4</sup>.

### Predicción de bacteriemia

PSI y CURB-65 no predicen el riesgo de bacteriemia. La escala propuesta por Tudela et al.<sup>23</sup> relaciona variables clínicas (índice de comorbilidad de Charlson) y analíticas (PCT) y consigue un valor predictivo negativo (VPN) superior al 95%. Otros autores han realizado estudios en la misma línea. Hay discrepancias con respecto al punto de corte de la PCT, estableciéndolo en >0,5 ng/ml, como proponen Tudela et al.<sup>23</sup>, o en >2 ng/ml como recomiendan otros autores<sup>19,21</sup>. Falguera et al.<sup>18</sup> establecen una clasificación en función de 6 variables y dividen a los pacientes con NAC en 2 grupos: uno de bajo riesgo de bacteriemia (con ≤ 1 factor) que presentan hemocultivos positivos en <8%, frente a otro de alto riesgo (≥ 2 factores) con aislamiento en el 14-63% de los hemocultivos. En este último grupo se debería realizar el mismo manejo terapéutico que en un paciente con NAC bacteriémica recomendándose la hospitalización<sup>1-3</sup>. Añadir la PCT y la situación clínica (S-SG-SS) al modelo predictivo de Shapiro mejora la predicción

de bacteriemia (con PCT >2 ng/ml predice peor evolución clínica y probabilidad del 20% de bacteriemia)<sup>24</sup>.

### Situación clínica-respuesta inflamatoria sistémica

La situación clínica del paciente con NAC, de acuerdo con los criterios de S, SG y SS es esencial, y determina que el paciente deba ser valorado de nuevo transcurridas unas horas (8-12-24 h) y permanecer en observación del SU o en la UCI<sup>1-3</sup>. La frecuencia de bacteriemia aumenta con la gravedad del cuadro clínico (17-31% en S, 25-35% en SG y 30-45% en SS)<sup>21</sup>. Varios signos vitales son predictores individuales de mortalidad (frecuencia respiratoria ≥ 30, frecuencia cardíaca ≥ 120, temperatura corporal > 38,3 °C, y PAS < 90 mmHg y PAD < 60 mmHg). Chalmers et al.<sup>25</sup> demostraron que la PAS es el mejor predictor independiente de mortalidad a los 30 días (*odds ratio* [OR] = 5,6, IC95%: 3,4-9,3; p < 0,0001; especificidad del 89,9%) y de necesidad de VM y/o de soporte con vasopresores (OR = 5,6, IC95%: 3,4-9,4; p < 0,0001; especificidad del 90,5%).

### Biomarcadores

Han demostrado su capacidad de pronosticar la mortalidad y también ofrecen la posibilidad de predecir bacteriemia, la progresión a SG-SS, el fracaso del tratamiento e incluso

**Tabla 2** Biomarcadores en la valoración pronóstica de la neumonía adquirida en la comunidad

	Puntos de corte	Significado clínico	Valores/limitaciones
PCT	0,25-0,5 (infección bacteriana) 0,5 ng/ml (gravedad clínica) 2 ng/ml (posibilidad bacteriemia) 10 ng/ml (evolución a SS)	- Mortalidad a los 30 días - Predicción de bacteriemia - Relación con situación y evolución clínica a S/SG/SS - Correlación demostrada con EPG y utilidad en combinación	- Diferencia infección bacteriana aguda de otros procesos infecciosos virales y no infecciosos - Muy específica de RIS - Accesibilidad desde SU - Precoz - Menor valor predictivo si tratamiento antibiótico previo
ProADM	< 0,75 nmol/l (posibilidad tratamiento domiciliario) 0,75-1,5 nmol/l (observación hospitalaria) > 1,5 nmol/l (necesidad de ingreso e incremento mortalidad)	- Mortalidad a 30 y 180 días - Predicción de bacteriemia - Gravedad del proceso - Evolución a SS - Necesidad de UCI - Correlación demostrada con EPG	- Mejor predictor de mortalidad. - No específico de infección bacteriana, se relaciona con comorbilidad cardíaca y shock - Accesibilidad desde SU - Precoz
PCR	≥ 60 mg/ml	- Gravedad del proceso - Mortalidad a 30 días - Predicción de bacteriemia	- Relación con RIS - Poca especificidad en relación con infección bacteriana - Accesibilidad desde SU - Poco precoz

EPG: escalas pronósticas de gravedad; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; ProADM: proadrenomedulina; RIS: respuesta inflamatoria sistémica; S: sepsis; SG: sepsis grave; SS: shock séptico; SU: servicio de urgencias; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Fuente: Elaboración propia según referencias de este artículo, los puntos de corte son orientativos para el SU ante la ausencia de validación y consenso según distintos autores.

sugerir una orientación etiológica. Por ejemplo, se encuentra mayor inflamación sistémica y niveles más elevados de BM en las NAC con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* que progresan a SG-SS<sup>19-22</sup>. Se han publicado numerosos estudios y recomendaciones en relación con la utilidad de los BM en la NAC que han incluido, entre otros, la PCR, la interleucina-6, la interleucina-8, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , la proendotelina-1, la coceptina, el dímero D, el péptido natriurético proatrial y el TREM-1 (*triggering receptor expressed on myeloid cells-1*). Entre ellos, destacan la proadrenomedulina (pro-ADM)<sup>20,26</sup>, ya que ofrece resultados comparables a las EPG en cuanto a la estimación de mortalidad a los 28-30 días y a los 180 días, y la PCT<sup>19-22</sup>, muy sensible y específica para predecir infección bacteriana, evolución clínica, posibilidad de bacteriemia, mortalidad e incluso para poder orientar hacia el patógeno causante de la NAC. La accesibilidad creciente a la determinación de PCT en muchos SU y la rapidez y facilidad de su técnica hacen que se postule como criterio añadido a las EPG para valorar la gravedad y la toma de decisiones en los SU<sup>19,21</sup> (tabla 2). La combinación de los BM (pro-ADM y PCT) con las EPG podría aumentar la capacidad predictiva de estas y mejorar la adecuación de los ingresos en la NAC<sup>27-29</sup>. En la actualidad varios estudios evalúan la complementariedad de ambos, PCT y pro-ADM, y que su utilización combinada pueda incrementar su valor predictivo<sup>27</sup> sobre todo si se aplicasen conjuntamente con una o varias EPG (en especial con PSI o PSIm). Esta estrategia podría llegar a constituir la mejor forma de valoración pronóstica<sup>4</sup>.

Menéndez et al.<sup>27</sup> demostraron que al añadir la PCR (> 25 mg/ml) y/o la PCT (> 0,5 ng/ml) como BM de respuesta inflamatoria del huésped al PSI (0,81, IC95%; 0,75-0,87) o al CURB-65 (0,82, IC95%; 0,76-0,89) se incrementa el valor predictivo de estas EPG, y es mayor cuando se

combinan ambos BM con una EPG o ambas EPG con uno de ellos: PSI+PCR+PCT (0,85, IC95%; 0,79-0,91) y PSI+CURB-65+PCR (0,88, IC95%; 0,83-0,93). Por su parte, Krüger et al.<sup>28</sup> encontraron que la pro-ADM (con punto de corte menor de otros autores: 0,95 nmol/l) y la PCT (> 0,48 ng/ml) junto con las EPG y el buen uso del JC se convierten en el mejor modelo predictivo de mortalidad a los 28 y 180 días.

Recientemente, Albrich et al.<sup>29</sup> han dado a conocer los resultados de la EPG conocida como CURB-65A (que añade la pro-ADM al CURB-65) según la cual se establecen 3 grupos de riesgo: clase I (CURB-65 0-1 y pro-ADM ≤ 0,75 nmol/l) con riesgo bajo de mortalidad y desarrollo de eventos adversos (0,65 y 3,9%) donde se recomienda el alta; clase II: (CURB-65 2 y pro-ADM ≤ 1,5 nmol/l o CURB-65 0-1 y pro-ADM ≤ 0,75-1,5 nmol/l) con riesgo moderado (2,6% de riesgo de mortalidad y 8,6% de riesgo de eventos adversos) donde se recomienda UCE-observación del SU; clase III: riesgo alto (pro-ADM > 1,5 nmol/l con cualquier CURB-65) en el que se recomienda hospitalización convencional.

Siempre debe considerarse si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previamente, ya que esta circunstancia altera la interpretación y el valor predictivo tanto de las EPG como de los BM. En este sentido, Krüger et al.<sup>28</sup> concluyen su estudio afirmando que los niveles de PCT, PCR y de leucocitos son predictores de mortalidad a los 28 días en pacientes sin tratamiento antibiótico previo, pero no si el paciente lo estaba recibiendo en las 72 h anteriores a la visita al SU.

### Neumonía adquirida en la comunidad grave y la decisión de ingreso en unidad de cuidados intensivos

Tras la decisión de hospitalizar a un paciente con NAC, también resulta de gran importancia identificar precozmente a

**Tabla 3** Criterios ATS/IDSA 2007 de ingreso en UCI de las NACG

Criterios mayores	Criterios menores
Necesidad de ventilación mecánica	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PAS &lt; 90 mmHg (que requiere fluidoterapia agresiva)</li> <li>■ Afectación multilobar (<math>\geq 2</math> lóbulos) o bilateral</li> <li>■ Frecuencia respiratoria <math>\geq 30</math> rpm</li> <li>■ Confusión/desorientación</li> <li>■ Urea <math>\geq 45</math> mg/dl (BUN <math>\geq 20</math> mg/dl)</li> </ul>
Shock séptico con vasopresores	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250</math></li> <li>■ Leucopenia &lt; 4.000/mm<sup>3</sup></li> <li>■ Trombocitopenia &lt; 100.000/mm<sup>3</sup></li> <li>■ Hipotermia (temperatura &lt; 36° C)</li> </ul>

Se debe cumplir un criterio mayor o 3 menores para indicar su ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

ATS/IDSA: American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America; NACG: neumonía adquirida en la comunidad grave; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Adaptada de Mandell LA, et al.<sup>3</sup>.

los pacientes más graves o que pueden empeorar rápidamente a fin de decidir si deben ser tratados en una UCI. Se estima que cerca del 45% de los pacientes que finalmente ingresan en UCI, inicialmente lo hacen en hospitalización convencional<sup>30</sup>.

Pero, ¿qué se entiende por NACG? Aunque no existe una definición consensuada, se denomina así a los casos propensos a tener peor evolución y/o complicaciones, con inestabilidad hemodinámica y/o respiratoria, que requieren gran vigilancia y continuos cuidados sanitarios o mayor requerimiento de intervenciones (que solo se ofrecen en una UCI) y una mayor probabilidad de fallecer<sup>31</sup>.

Si tanto el PSI como el CURB-65 son útiles para valorar el riesgo de muerte, ninguno de ellos fue diseñado para evaluar la necesidad de ingreso en la UCI. En cambio, los criterios de gravedad ATS/IDSA (*American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America*) de 2007<sup>3</sup>, SMART-COP<sup>11</sup> y SCAP<sup>10</sup> sí son apropiados para identificar a los candidatos a precisar soporte inotrópico y/o ventilatorio y/o ingreso en la UCI.

La mayoría de las GPC<sup>1-3</sup> recomiendan los criterios ATS/IDSA de 2007 de ingreso en UCI en la NACG (tabla 3), que aconsejan ingreso en UCI si se da un criterio mayor o 3 menores. Además, la propia ATS/IDSA nos recuerda que hay otros criterios a considerar individualmente como «menores» como son la hipoglucemia en no diabéticos, la hiperglucemia, la hiponatremia, la acidosis metabólica y la hiperlactacidemia, e incluso se señala la ingestión aguda de alcohol y el delirium tremens<sup>3</sup>. El motivo de ingreso en la UCI radica en un 60% de los pacientes en la presencia de insuficiencia respiratoria aguda y en un 28% en la de inestabilidad hemodinámica. Los criterios ATS/IDSA-2007 identifican casi al 90% de los pacientes que finalmente ingresan en UCI<sup>32</sup>.

Charles et al.<sup>11</sup> han desarrollado recientemente una escala de gravedad enfocada a la predicción de la necesidad de soporte ventilatorio o vasopresor intensivo. Esta escala, denominada SMART-COP (fig. 2) consta de 8 variables clínicas y analíticas con diferentes puntos de corte en función de la edad. Las escalas SCAP y SMART-COP predicen acertadamente el ingreso en UCI y/o el desarrollo de eventos adversos graves (ventilación mecánica, shock y/o fallecimiento). La escala SMART-COP, aunque parece ser superior a PSI IV-V y CURB-65<sup>3-5</sup>, especialmente en pacientes jóvenes,

a diferencia de la escala SCAP, aún no ha sido validada en diferentes cohortes y en distintos ámbitos geográficos<sup>33</sup>.

Otras escalas, como APACHE, PIRO-NAC, etc., han intentado mejorar el poder predictivo de la ATS/IDSA 2007 de necesidad de UCI, pero esta sigue siendo la recomendada por la sensibilidad (71%) y especificidad (88%) de sus criterios menores (los mayores son obvios). PIRO-NAC, acrónimo de «Predisposición» (enfermedades crónicas, edad, comorbilidades), «Insulto» o daño (bacteriemia, afectación multilobar), «Respuesta» (inflamatoria y hemodinámica), disfunción «Orgánica» (fallo renal, SDRA) muestra su utilidad únicamente en enfermos ingresados en UCI, identificando a los pacientes candidatos a un tratamiento coadyuvante inmunomodulador para el SS y la respuesta inflamatoria sistémica<sup>34</sup>.

## Alternativas a la hospitalización convencional

En este contexto, buscando la optimización de los recursos y la mejora del manejo de la NAC según el perfil del paciente, desde hace años se han puesto en marcha modelos de atención como alternativas a la hospitalización convencional tales como las altas precoces desde el SU en 24-48 h<sup>35,36</sup>, la observación en el SU<sup>36</sup>, el ingreso en UCE<sup>37,38</sup>, la atención en hospital de día<sup>35,36</sup>, la hospitalización domiciliaria<sup>39</sup> y otras.

Recientemente se han publicado artículos que apoyan la eficacia y seguridad de la UCE por sí sola o integrada en un modelo multidisciplinar con altas precoces y seguimiento en hospital de día o en hospitalización a domicilio, ofreciéndose como alternativas a la hospitalización convencional para algunos pacientes con NAC.

Llorens et al.<sup>35</sup> analizan los resultados de un modelo multidisciplinar (UCE del SU con alta y seguimiento por hospital de día de la unidad de medicina interna/enfermedades infecciosas o seguimiento a través de la hospitalización domiciliaria dependiente del SU) donde los pacientes con mayor edad (69 vs. 62,7 años) y deterioro funcional que en el grupo de hospitalización convencional consiguen una menor estancia hospitalaria (2,5 vs. 9,6 días) y menor mortalidad a los 30 días (3,9% frente a 11,2%) independientemente del PSI o CURB-65 empleado. Sempere-Montes et al.<sup>37</sup> encuentran

que con el ingreso de algunos pacientes con NAC en una UCE se consiguen estancias medias de  $3,7 \pm 2,2$  días frente a los  $7,8 \pm 5,6$  días de los ingresados convencionalmente en medicina interna o a los  $10,8 \pm 8,5$  días en neumología ( $p < 0,001$ ), con similar eficacia y seguridad. Juan et al.<sup>38</sup> demuestran que la UCE es eficaz y segura en los pacientes con NAC, logrando disminuir la estancia media respecto a la hospitalización convencional ( $3,48 \pm 1,70$  días vs.  $7,89 \pm 6,12$  días) sin diferencias en las tasas de reingreso y mortalidad a pesar de que la edad media fue superior en los pacientes del grupo de la UCE ( $77,3 \pm 12,04$  vs.  $67,9 \pm 15,18$ ). Por su parte, la hospitalización domiciliaria ha demostrado su eficacia en un elevado porcentaje (38-48%) de casos subsidiarios inicialmente de hospitalización convencional, siempre y cuando no existan criterios o circunstancias concretas, preespecificadas, que contraindiquen de entrada la hospitalización domiciliaria<sup>39</sup>.

Sin embargo, no se dispone de ningún ensayo clínico bien diseñado que haya valorado adecuadamente si los pacientes con NAC con similar escala de gravedad atendidos en alguna de estas modalidades alternativas de asistencia evolucionan de forma similar, o incluso mejor, que los atendidos según pautas clásicas, en hospitalización convencional.

## Recomendaciones y conclusiones

La principal tarea de los médicos de los SU debe ser diagnosticar correcta y precozmente a los pacientes con NAC e instaurar un tratamiento adecuado, en tiempo y forma. Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, podemos contestar a las cuestiones planteadas con relación al paciente presentado inicialmente concluyendo que:

*¿Deberíamos ingresar al paciente? Si fuese así, ¿dónde?* Nuestro paciente debería ser ingresado porque, aunque según las escalas pronósticas la valoración inicial nos sugeriría lo contrario (PSI=II y CURB-65=1), el paciente tiene insuficiencia respiratoria ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg) que ya es criterio de ingreso según el PSI<sub>m</sub> y presenta criterios clínicos sugestivos de S con gran afectación sistémica clínica.

*¿Qué influencia debe tener el juicio clínico en nuestra decisión?* Aunque sabemos que es insuficiente y necesita de herramientas complementarias, la experiencia y juicio clínico del médico deben ser decisivos en caso de duda diagnóstica y pronóstica, y a través de él decidir lo que sea más seguro y conveniente para el paciente.

*¿Qué predicción de bacteriemia tiene el enfermo?* Por los datos clínicos (criterios de S) y el valor de PCT de 10 ng/ml (muy superior a 2 ng/ml, punto de corte más aceptado para estimar alta probabilidad de bacteriemia) podemos afirmar que el enfermo tiene más de un 25% de probabilidades de tener bacteriemia y encontrar hemocultivos positivos.

*¿Qué aportan los biomarcadores y la situación clínica de sepsis para indicar el ingreso?* Nuestro paciente presenta un valor de PCT de 10 ng/ml y de PCR de 90 mg/L lo que, junto con los criterios clínicos de S, nos indica una mayor probabilidad de evolucionar a SG o a SS, precisando tratamiento en UCI.

*¿Qué criterios adicionales debemos valorar junto a las escalas pronósticas?* Resulta imprescindible hacer una valoración individualizada de cada paciente teniendo en cuenta como criterios adicionales la situación clínica del paciente

(S-SG-SS), la estimación de probabilidad de bacteriemia, la valoración de los BM, la existencia de hipoxemia, hiperlactacidemia, derrame pleural y cavitación en la radiología, afectación multilobar y/o bilateral u otras situaciones particulares que impidan el tratamiento domiciliario (intolerancia oral, ausencia de soporte familiar, alteraciones psiquiátricas, comorbilidad, situación basal, etc.).

*¿Existen alternativas a la hospitalización convencional para los pacientes con NAC?* Hay alternativas a la hospitalización convencional tales como las altas precoces desde el SU en 24-48 h, la observación, el ingreso en UCE, la atención en hospital de día o la hospitalización domiciliaria. Sin embargo, y ya que nuestro paciente presenta datos clínicos y analíticos indicativos de gravedad, debería ser ingresado en planta, en régimen de hospitalización convencional.

## Agradecimientos

A Sancho Rodríguez Villa y Òscar Miró i Andreu, por su colaboración y ayuda en la elaboración de este manuscrito.

## Bibliografía

- Julián-Jiménez A, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya MS, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. *Emergencias*. 2009;3:1-21.
- Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010;46:543-58.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell D, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:S27-72.
- Julián Jiménez A. ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad. *Emergencias*. 2011;23:161-3.
- Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T. Grupo de trabajo EVADUR-SEMES. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias*. 2010;22:415-28.
- González Moraleja J, Sesma P, González C, López ME, García JF, Álvarez-Sala JL. ¿Cuál es el coste de las neumonías que ingresamos inadecuadamente. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:312-6.
- Capelastegui A, España PE, Quintana JM, Gorordo I, Ortega M, Idoiaga I, et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design. *Clin Infect Dis*. 2004;39:955-63.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-50.
- Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377-82.
- España F.P.P., Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1249-56.
- Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: A tool for predicting the need for inten-



- sive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47:375-84.
12. García E, Soto S, Hernández-Torres A, Herrero JA, Gómez J. Estudio de una cohorte de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo ingresados en un hospital universitario. *Emergencias*. 2010;22:275-81.
  13. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurrola M. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27:151-7.
  14. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65:878-83.
  15. Renaud B, Coma E, Labarere J, Hayon J, Roy PM, Boureaux H, et al. Routine use of the pneumonia severity index for guiding the site-of-treatment decision of patients with pneumonia in the emergency department: a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007;44:41-9.
  16. Hinojosa Mena-Bernal J, Hinojosa Mena-Bernal C, González Sarmiento E, Almaraz Gómez A, Martín Santos S, Zapatero Gaviria A. Adecuación de los ingresos y de la asistencia facilitada a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Clin Esp*. 2011;211:179-86.
  17. Vila A, Ochoa O, Rodríguez T. Utilidad de la escala CRB-65 en la evaluación pronóstica de los pacientes mayores de 65 años con neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:97-102.
  18. Falguera M, Trujillano J, Caro S, Menéndez R, Carratalá J, Ruiz-González A, et al. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2009;49:409-16.
  19. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Sentenac JG, Aguilar J. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:661-7.
  20. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T, the German Competence Network for the Study of Community Acquired Pneumonia (CAPNETZ) Study Group. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1426-34.
  21. Julián A, Palomo MJ, Ortiz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias*. 2009;21:23-7.
  22. Vail GM, Xie YJ, Haney DJ, Barnes CJ. Biomarkers of thrombosis, fibrinolysis, and inflammation in patients with severe sepsis due to community-acquired pneumonia with and without *Streptococcus pneumoniae*. *Infection*. 2009;37:358-64.
  23. Tudela P, Lacoma A, Prat C, Mòdol JM, Giménez M, Barallat J, et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:685-90.
  24. Julián-Jiménez A, Laserna-Mendieta EJ, Timón-Zapata J, Cabezas-Martínez A. Importancia de la sospecha clínica y confirmación de bacteriemia en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:424-9.
  25. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Systolic blood pressure is superior to other haemodynamic predictors of outcome in community acquired pneumonia. *Thorax*. 2008;63:698-702.
  26. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2009;136:823-31.
  27. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64:587-91.
  28. Krüger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Marre R, Suttorp N, et al. Assessment of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia-Influence of antimicrobial pre-treatment. Results from the German competence network CAPNETZ. *Clin Chim Acta*. 2010;411:1929-34.
  29. Albrich WC, Dusemund F, Rüegger K, Christ-Crain M, Zimmerli W, Bregenzer T, et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: Derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis*. 2011;11:112.
  30. Renaud B, Santin A, Coma E, Camus N, Van Pelt D, Hayon J, et al. Association between timing of intensive care unit admission and outcomes for emergency department patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2009;37:2867-74.
  31. Restrepo MI, Anzueto A. Severe community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23:503-20.
  32. Sabatier C, Peredo R, Villagrà A, Bancelat N, Mariscal D, Ferrer R, et al. Neumonía comunitaria grave. Estudio descriptivo de 7 años y utilidad de los criterios de la *Infectious Diseases Society of America* y la *American Thoracic Society* 2007 en la identificación de los pacientes que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2010;34:237-45.
  33. España PP, Capelastegui A, Quintana J, Diez R, Gorordo I, Bilbao A, et al. Prospective comparison of severity scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2009;135:1572-9.
  34. Rello J, Rodríguez A, Lisboa T, Gallego M, Lujan M, Wunderink R. PIRO score for community-acquired pneumonia: a new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2009;37:456-62.
  35. Llorens P, Murcia-Zaragoza J, Sánchez-Paya J, Laghzaoui F, Reus S, Carratalá-Perales JM, et al. Evaluación de un modelo de atención coordinada entre alternativas a la hospitalización convencional en la neumonía adquirida en la comunidad. *Emergencias*. 2011;23:167-74.
  36. García D, Enguix N, Valverde L, Castells M, Pascual I, Esquerda A, et al. Resultado de un proceso para la mejora de las altas hospitalarias precoces. *Emergencias*. 2011;23:29-34.
  37. Sempere-Montes G, Morales-Suarez-Varela M, Garijo-Gómez E, Illa-Gómez MD, Palau-Muñoz P. Impacto de una unidad de corta estancia en un hospital de tercer nivel. *Rev Clin Esp*. 2010;210:279-83.
  38. Juan A, Jacob J, Llopis F, Gómez-Vaquero C, Ferré C, Pérez-Mas JR, et al. Análisis de la seguridad y la eficacia de la unidad de corta estancia en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Emergencias*. 2011;23:175-82.
  39. Regalado J, Aizpuru F, Oveja E, de Juan M, Apraiz L, Altuna E, et al. Tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en hospitalización a domicilio: resultado clínico en casos con diferente nivel de gravedad. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:47-51.





# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

## Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias

Juan González-Castillo<sup>a</sup>, Francisco Javier Candel<sup>b</sup> y Agustín Julián-Jiménez<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 31 de julio de 2011

Aceptado el 24 de enero de 2012

On-line el 10 de marzo de 2012

*Palabras clave:*

Servicio de urgencias

Antibióticos

Tiempo

Tratamiento

Bacteriemia

Procalcitonina

Sepsis

Meningitis

Neumonía

### R E S U M E N

Las infecciones constituyen uno de los principales motivos de consulta en la medicina de urgencias, además de ser una de las principales causas de mortalidad en el mundo occidental. En los últimos años se han publicado numerosos trabajos que hacen referencia a la importancia de iniciar el tratamiento antibiótico de manera precoz en los servicios de urgencias. Sin embargo, este asunto ha levantado una enorme controversia debido a la existencia de algunos estudios contradictorios y a las implicaciones que puede tener esta medida de presión sobre la atención a los pacientes. La intención de esta revisión es poner de manifiesto las evidencias científicas publicadas a este respecto y generar en función de esta una serie de recomendaciones para mejorar el manejo inicial del paciente con una infección, cuestión de gran trascendencia para intentar disminuir la mortalidad en ciertas situaciones específicas

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Antibiotics and timing in infectious disease in the emergency department

#### A B S T R A C T

Infectious diseases, besides being a major cause of mortality in developing countries, are one of the main reasons for consultation in emergency medicine. In the last few years, there have been numerous published studies on the importance of starting antibiotic treatment at an early stage in the Emergency Department. However, this issue is of great controversy, owing to some contradictory studies as well as the implications this may have on the pressure of the patient care. This review is presents a summary of the scientific evidence published in this regard, and makes some recommendations based on this published evidence to improve the initial management of patients with an infection; a question of great importance as it can reduce mortality in some specific situations.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

Alrededor del 10% de las asistencias que se efectúan en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) están relacionadas con procesos infecciosos<sup>1</sup>, y el SUH es el lugar en el que se realiza el diagnóstico y donde se inicia el tratamiento antibiótico (AB), mayoritariamente de manera empírica<sup>2</sup>. En los últimos años se han publicado numerosos trabajos que hablan de la importancia

que tiene administrar el tratamiento AB de manera precoz tras la llegada de los pacientes al SUH y la toma inmediata de otras decisiones diagnóstico-terapéuticas, lo que repercute directamente en la supervivencia de los mismos, especialmente en pacientes con infección grave<sup>3-5</sup> y enfermos con neumonía<sup>6,7</sup> o meningitis<sup>8,9</sup>. Estos documentos y numerosos estudios han conducido a la inclusión en las guías clínicas de determinadas enfermedades infecciosas y en los pacientes más graves, con sepsis-shock séptico, la recomendación de administrar el tratamiento durante una ventana específica de tiempo. No obstante, también se han publicado artículos que podrían contradecir esta recomendación, por lo cual se ha suscitado una importante controversia a este respecto. En contra de la prescripción precoz del tratamiento AB, algunos autores postulan

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: agustinj@sescam.jccm.es, agustin.jj@wanadoo.es (A. Julián-Jiménez).



**Tabla 1**  
Mortalidad debida al retraso en la instauración del tratamiento antibiótico

Retraso de la administración del antibióticos desde el inicio de la hipotensión	Mortalidad
0-29 min	17,3%
30-59 min	22,8%
1-2 h	29,5%
6 h	58%
9-12 h	74,6%

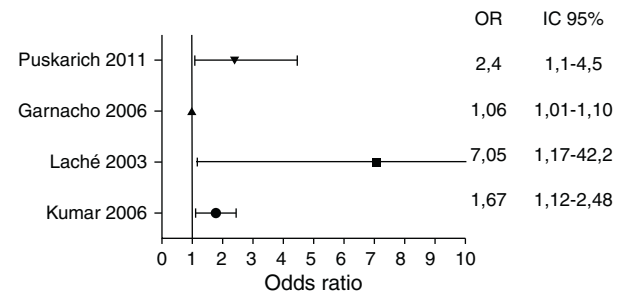
Adaptado de Kumar et al.<sup>15</sup>.

que esta podría provocar un aumento del número de tratamientos administrados sin un adecuado diagnóstico previo, lo cual puede conducir a un aumento del gasto sanitario por un uso excesivo y a un incremento en las resistencias provocado por una mala elección del AB. El proceso diagnóstico del paciente en el SUH puede requerir un tiempo mínimo para poder disponer del resultado de todos los estudios complementarios solicitados, lo cual puede retrasar la administración del AB fuera de la ventana de tiempo recomendado, o de lo contrario prescribirlo sin que el médico tenga todos los elementos de juicio necesarios para una adecuada selección del AB, hecho que puede ser vital para enfermos graves e inmunodeprimidos<sup>10</sup>. En estos, el tiempo en que se administra el AB no es igual de importante que en aquel paciente con una infección leve.

La intención de este manuscrito es poner de manifiesto las evidencias científicas que existen respecto a las ventajas e inconvenientes de la administración precoz de los antibióticos, así como de ofrecer una serie de recomendaciones en función de la situación clínica y de la propia naturaleza de la enfermedad infecciosa. Revisaremos aquellas situaciones en las que más evidencias se han encontrado para la instauración precoz del tratamiento AB, con el objetivo de continuar mejorando la actuación de los médicos en los procesos infecciosos dependientes del tiempo y minimizar los efectos adversos y los manejos inadecuados por demoras no justificables y evitables en los SUH<sup>11</sup>.

### Sepsis-shock séptico

La sepsis es la segunda causa de muerte entre los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), está asociada a una mortalidad que oscila entre el 20 y el 50% y su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas<sup>12,13</sup>. Su incidencia en Europa se ha estimado en 90,4 casos por cada 100.000 habitantes<sup>14</sup>. El inicio precoz del tratamiento AB en pacientes con sepsis grave o shock séptico condiciona un aumento de la supervivencia, por lo que esta práctica está incluida en las principales guías de tratamiento en este perfil de pacientes<sup>4,5</sup>. Kumar et al.<sup>15</sup> publicaron un estudio que incluyó a 14 UCI con el objetivo de valorar si el retraso en la administración de la primera dosis de AB desde el diagnóstico de shock influía en la mortalidad. El estudio incluyó, a través de una cohorte retrospectiva, a 2.731 pacientes y encontró una fuerte asociación entre el tiempo de inicio de AB y la supervivencia intrahospitalaria del paciente. La administración del AB en la primera hora tras la hipotensión se asoció a una supervivencia del 79,9%. Cada hora de retraso en la administración del AB, durante un periodo de estudio de 6 h, se asociaba a un descenso en la supervivencia del 7,6% (tabla 1). En el análisis multivariante se observó que el tiempo de inicio del tratamiento AB fue el predictor de riesgo más fuertemente asociado al pronóstico vital del paciente. Las limitaciones de este estudio son las derivadas de tratarse de una cohorte retrospectiva y el hecho de que no se consideró el nivel de cuidados en función de la complejidad del hospital. Otro estudio retrospectivo de Laché et al.<sup>16</sup> incluyeron, durante un periodo de 6 años, a 88 pacientes con cáncer y shock séptico, y en el análisis multivariante observaron un aumento de mortalidad cuando la primera dosis de AB se retrasó más allá de 2 h desde la detección del cuadro de shock



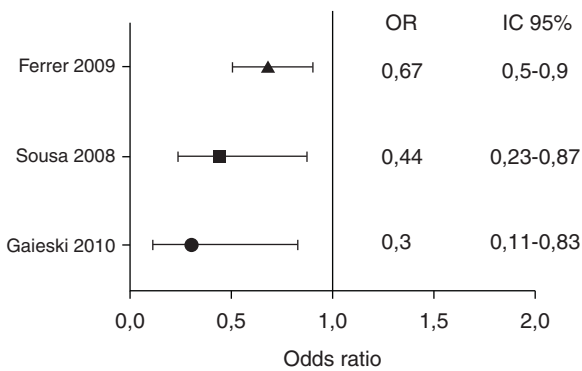
**Figura 1.** Aumento de la mortalidad por retraso en el tratamiento antibiótico en sepsis. Adaptado de Kumar et al.<sup>15</sup>, Laché et al.<sup>16</sup>, Garnacho-Montero et al.<sup>19</sup> y Puskarich et al.<sup>24</sup>.

séptico. Gaieski et al.<sup>17</sup> incluyeron 261 pacientes, valorados en el SUH, y detectaron una disminución de mortalidad desde el 33,2 al 19,5% si los pacientes recibían el tratamiento AB en la primera hora desde su llegada al SUH. Los problemas de validez de estos estudios surgen de nuevo al tratarse de estudios retrospectivos que solo incluyen a un único centro en el análisis. No obstante, posteriores estudios prospectivos observacionales han documentado la relación entre el retraso en la administración del AB y la mortalidad en los pacientes<sup>18-20</sup>.

A raíz del trabajo publicado por Rivers et al.<sup>21</sup> se determinaron una serie de objetivos («paquetes de medidas») que hay que cumplir en las primeras 6 h tras la detección de un paciente con sepsis grave en el SUH, fundamentalmente guiados por criterios hemodinámicos. Entre ellos se incluyó la necesidad de administrar un AB de manera precoz. La cumplimentación de todas las medidas propuestas conducía en su estudio a una disminución de la mortalidad. Sin embargo, posteriores publicaciones que han analizado estos objetivos de manera individualizada han determinado que el principal factor asociado a la supervivencia es la administración precoz del AB<sup>22,23</sup>.

Recientemente Puskarich et al.<sup>24</sup> han publicado un estudio en el que se incluyeron 291 pacientes con shock séptico de 4 hospitales con el objeto de valorar la importancia del retraso del tratamiento AB y su influencia sobre la supervivencia. El estudio se llevó a cabo en los SUH y no pudieron encontrarse diferencias significativas entre el retraso del tratamiento AB una vez detectado el paciente con shock séptico. Sin embargo, encontró un incremento significativo de la mortalidad en los pacientes en los que se administró el tratamiento AB después de la detección del shock frente a aquellos en los que se administró antes de que el shock séptico fuera diagnosticado. Esta afirmación pone de manifiesto la importancia de detectar precozmente a los pacientes con sepsis o shock séptico a su llegada al SUH, incluso en la clasificación inicial o primera valoración del paciente, de manera que no se retrase la administración del tratamiento AB, independientemente de las condiciones de saturación u organización de los propios SUH<sup>25</sup>, que nunca pueden ser una excusa para priorizar al paciente con sepsis grave y shock séptico. La elevada mortalidad de los pacientes con sepsis y shock séptico, y su elevada prevalencia, hacen que se conviertan en una de las principales causas de mortalidad en el mundo occidental. Por lo tanto, en el SUH, al margen de una posible situación de masificación o colapso, este perfil de pacientes debe tener una prioridad máxima en nuestra atención, al igual que el síndrome coronario agudo, el ictus o el neumotórax a tensión, entre otros. En las figuras 1 y 2 podemos ver el odds ratio (OR) de los estudios mencionados.

Por tanto, aunque la recomendación de la administración precoz del AB se basó inicialmente en el resultado de estudios retrospectivos, con las limitaciones que esto supone, considerando el resultado similar obtenido en los estudios observacionales y el riesgo frente al beneficio en los pacientes con infecciones graves, se debe



**Figura 2.** Incremento de la supervivencia por administrar precozmente el antibiótico en sepsis. Adaptado de Gaieski et al.<sup>17</sup>, De Sousa et al.<sup>22</sup> y Ferrer et al.<sup>23</sup>.

recomendar la administración del tratamiento AB de manera precoz en los pacientes con sepsis grave o shock séptico, siempre dentro de la primera hora tras la detección de la situación clínica. De hecho, este debe ser un objetivo terapéutico para todos los profesionales que atienden pacientes con estas características.

### Neumonía

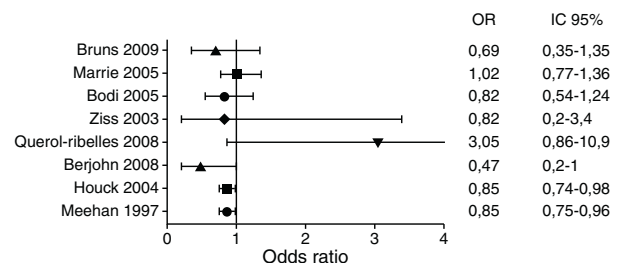
La utilidad de la administración precoz del tratamiento AB en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es un tema ampliamente debatido en los últimos años y de enorme controversia. En un estudio de cohortes retrospectivo publicado a finales del siglo pasado se observó una reducción significativa de la mortalidad a los 30 días en los pacientes con NAC que requerían ingreso hospitalario en los que se administró el tratamiento AB dentro de las 8 primeras horas. Y esta fue aún más marcada en el subgrupo de pacientes que no habían recibido antibióticos previos al ingreso hospitalario<sup>26</sup>. Posteriormente, otro estudio, también de cohortes retrospectivas, que evaluó los resultados de 18.209 pacientes de más de 65 años con NAC que requirieron ingreso hospitalario, mostró que la administración del AB dentro de las 4 primeras horas de la hospitalización redujo la mortalidad en el hospital, aunque la reducción absoluta fue del 0,6%. La mortalidad a los 30 días y la duración del ingreso también se redujeron significativamente (11,6 y 12,7%, respectivamente)<sup>27</sup>. También se observó una disminución en la estancia media, pero no en el reingreso. Ambos estudios condujeron a la recomendación de administrar el tratamiento AB antes de las 4 h desde la llegada del paciente al SUH en los pacientes con diagnóstico de NAC, recomendación que fue incluida en alguna de las guías de NAC en los años posteriores<sup>28</sup>. Otros estudios de cohortes también concluyeron que la administración del AB precoz se asociaba a una reducción de mortalidad en pacientes con neumonía neumocócica, sin afectar al patrón de resistencias de los AB<sup>29</sup>, o a que su administración tardía condicionaba un incremento de la mortalidad, una estancia prolongada y una mayor incidencia de complicaciones, sobre todo en los casos de pacientes que llevaban más de 48 h con fiebre<sup>30</sup>.

A pesar de lo expuesto previamente, existen otros estudios con objetivos similares y que contradicen los hallazgos de los estudios mencionados previamente<sup>31,32</sup>. Un estudio prospectivo, multicéntrico, con el objetivo de determinar los predictores de mortalidad durante el ingreso hospitalario en pacientes con NAC, no encontró relación entre la mortalidad precoz ni tardía y la hora de administración del AB<sup>33</sup>. En otro estudio prospectivo, en 150 pacientes mayores de 18 años con un *pneumonia severity index* (PSI)  $\geq$  III, se observó que la administración de AB en NAC moderada-severa en las primeras 4 h no disminuyó el ingreso en UCI o la mortalidad a los 3 días<sup>34</sup>. Se han publicado 2 revisiones sistemáticas para intentar aclarar la controversia existente sobre

la validez del margen de tiempo de 4 h para la administración del AB en el SUH. En la primera de ellas se evaluaron todos los artículos originales referentes a las variables pronósticas en NAC antes y después de utilizar el umbral de 4 h y si la utilización de este umbral conllevaba un aumento del uso de los antibióticos en pacientes sin neumonía. Se llegó a la conclusión de que no existían suficientes evidencias para apoyar la utilización de este umbral de 4 h. Además, se subrayó la existencia de estudios que demostraban un aumento en la utilización injustificada de AB<sup>35</sup>. En la otra revisión sistemática se seleccionaron 13 estudios observacionales, 4 de ellos prospectivos, que evaluaban los factores pronósticos en NAC. El OR para la mortalidad variaba ampliamente. En sus conclusiones se reflejaba que la evidencia de los estudios observacionales falla para confirmar el descenso de mortalidad con la administración precoz del AB en la NAC<sup>36</sup>. En la figura 3 se recogen los OR de los estudios mencionados.

Existe también un número importante de estudios que intentan aclarar las consecuencias de la administración precoz del AB a partir del aumento de prescripción o de aparición de resistencias. Un estudio de cohortes retrospectivas en 548 pacientes con NAC que requirieron ingreso en el hospital evaluó la precisión del diagnóstico en el SUH. El estudio mostró una reducción en la precisión en el diagnóstico cuando se actuaba de acuerdo con la recomendación de administrar tratamiento AB antes de las 4 h en comparación a un tiempo más prolongado (8 h), aunque el tiempo promedio de administración del tratamiento fue parecido en ambas situaciones. Los casos de morbilidad relacionados con un retraso en el diagnóstico fueron muy escasos para obtener una conclusión firme<sup>37</sup>. En un estudio previo de características similares se observaron resultados parecidos, concluyendo que el tratamiento sujeto a la recomendación de administrar antibióticos de forma precoz (4 h) se asociaba a un uso inadecuado de los mismos, argumentando que aumentaba el diagnóstico erróneo de NAC y, por tanto, el error en la administración de AB<sup>38</sup>. Por lo tanto, es evidente que el fallo radica en un mal diagnóstico que se debe mejorar en los SUH para minimizar sus complicaciones y mejorar el manejo adecuado de los verdaderos casos de NAC<sup>39</sup>.

La recomendación de administrar antibióticos dentro de las primeras 4 h desde la llegada del paciente al SUH es, como vemos, controvertida. Nadie puede argumentar en contra de la inherente lógica de comenzar el tratamiento AB lo antes posible en un paciente con neumonía bacteriana, pero se ha comentado que la presión ejercida para que este tratamiento sea administrado en las primeras 4 h podría conllevar a una utilización inadecuada de antibióticos en pacientes que aún no han sido diagnosticados de NAC. En una enfermedad que típicamente comienza días antes de que el paciente llegue al hospital parece poco probable a priori que un retraso en la administración del tratamiento AB de unas pocas horas pueda asociarse a un aumento en la mortalidad. No obstante, aunque los síntomas y signos de la infección comiencen días antes, la decisión del enfermo de acudir al servicio de urgencias



**Figura 3.** Aumento de la supervivencia por administrar precozmente el tratamiento antibiótico en neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Adaptado de Meehan et al.<sup>26</sup>, Houck et al.<sup>27</sup>, Berjohn et al.<sup>29</sup>, Querol-Ribelles et al.<sup>30</sup>, Ziss et al.<sup>31</sup>, Bodi et al.<sup>32</sup>, Marrie et al.<sup>33</sup> y Bruns et al.<sup>34</sup>.

puede deberse a un empeoramiento clínico, que traduce un incremento de la carga bacteriana o de la inflamación subsiguiente, pudiendo provocar una disfunción orgánica que se manifiesta en un estado de sepsis grave o shock séptico. En este caso no estaría justificado demorar la administración del tratamiento AB.

Los estudios realizados para demostrar la utilidad o no de esta medida tienen varios problemas: el amplio margen observado en los resultados en cuanto al OR, la ausencia de aleatorización en los estudios prospectivos y el que la medida esté amparada básicamente en estudios retrospectivos. Un problema de consistencia en los resultados es que, en los 2 estudios retrospectivos en los que se fundamenta esta medida, se observa que los pacientes que recibieron el tratamiento AB en las primeras 2 h tras su llegada al SUH hubo una peor evolución que en aquellos que lo recibieron 2–4 h después. Ante la ausencia de ensayos clínicos controlados y aleatorizados es complicado asegurar la veracidad de los datos observados en los estudios retrospectivos. Ambos estudios, aunque con un elevado número de pacientes, tienen las limitaciones propias de los estudios retrospectivos basados en el análisis de historias clínicas, como son la evaluación de la gravedad de la enfermedad, la fiabilidad en cuanto al registro de la administración previa de antibióticos y el desconocimiento de la duración previa de los síntomas de neumonía, que constituyen variables relevantes que pueden modificar la trascendencia clínica que tiene la demora del tratamiento AB.

La decisión de administrar de manera precoz el tratamiento AB se basa únicamente en estudios retrospectivos, con los problemas de validez que estos tienen y cuyos resultados han sido cuestionados. Por ello y de hecho, en las últimas guías publicadas esta recomendación de ventana de tratamiento limitada ha desaparecido y se refuerza la idea de asegurar el diagnóstico de NAC y administrar el AB lo más precoz y adecuadamente posible en el SUH<sup>6,7,40</sup>. Además, la adopción de esta medida puede conllevar la priorización de pacientes con NAC sobre otros pacientes y la administración del tratamiento AB de manera innecesaria en pacientes que finalmente no son diagnosticados de este proceso, contribuyendo a un incremento en la utilización de AB, efectos adversos, resistencias y costes. Por otra parte, la ausencia de beneficio observada en los estudios prospectivos puede ser debida a no poseer la potencia adecuada para detectar estas diferencias en cuanto a mortalidad en los pacientes con administración precoz o tardía del tratamiento AB.

Por otra parte, no debemos olvidar que la NAC es la principal causa de sepsis-shock séptico en los SUH<sup>4,7,40</sup>. Debemos ser conscientes de que en esta situación la administración de AB de manera precoz sí estaría justificada, tal como hemos visto previamente, y no debe obviarse. Cuando los pacientes tienen una infección severa, se debe administrar el AB lo antes posible. Existen estudios prospectivos que evalúan esta necesidad en pacientes con NAC grave y que concuerdan con los datos observados en los estudios realizados en pacientes con infección grave<sup>41,42</sup>. En este sentido, Vallés et al.<sup>43</sup> publican una serie de NAC ingresadas en la UCI con una elevada mortalidad que se relacionaba fundamentalmente con la presencia o no de shock séptico, con los antecedentes de patología pulmonar obstructiva crónica y con el aislamiento de microorganismos multirresistentes, independientemente del tiempo en que comenzaron los síntomas.

En conclusión, la medida de administrar tratamiento AB en las primeras 4 h tras la llegada del paciente al hospital está basada en estudios observacionales, retrospectivos, y no se confirma en los estudios realizados posteriormente, resultando la calidad de la evidencia para la administración del tratamiento en las primeras 4 h baja. Por tanto, aunque la administración de antibióticos a los pacientes con NAC en el SUH es un objetivo clínico lógico, no se ha demostrado que la administración prioritaria antes de las 4 h desde la llegada del paciente a estos servicios sea útil para reducir la mortalidad. No debe recomendarse una ventana de tratamiento

específica, aunque en buena lógica el tratamiento debe administrarse lo antes posible una vez confirmado el diagnóstico de NAC en el SUH y tomadas las decisiones de cuándo y dónde ingresar el paciente con NAC, lo que mejorará el manejo global de estos pacientes<sup>44</sup>. Por otra parte, sí debe recomendarse un tratamiento inmediato empírico en pacientes con neumonía grave o en situación de sepsis<sup>4,7,40</sup>, independientemente de cuándo comenzó la sintomatología.

## Meningitis

La meningitis bacteriana aguda (MBA) provoca una elevada mortalidad y tiene la característica de tener una evolución rápidamente progresiva, por lo que es claramente una enfermedad dependiente del tiempo. El retraso en el diagnóstico y/o en el inicio del tratamiento está relacionado directamente con un aumento de la mortalidad<sup>9</sup>. Un estudio de cohortes retrospectivas encontró un aumento de mortalidad, en los 269 pacientes analizados, en relación con el retraso del inicio del tratamiento AB en los pacientes que presentaban una progresión de la sintomatología neurológica en el SUH<sup>45</sup>. El tiempo medio de administración del AB fue de 4 h. Otro estudio retrospectivo, que incluía 123 casos de MBA, observó un aumento significativo de la mortalidad entre los pacientes a los que se administraba el tratamiento AB antes o después de las 6 primeras horas tras su llegada al SUH<sup>46</sup>. En este mismo estudio se observó que ese retraso en el comienzo del tratamiento estaba en relación con 3 factores: la no administración del tratamiento AB previo a la llegada del paciente cuando este venía transferido de otro nivel asistencial, la espera en la realización de tomografía axial computarizada (TAC) craneal previa a la punción lumbar y la ausencia de los signos clínicos clásicos de MBA. Únicamente el 44% de los pacientes con MBA padecen la sintomatología clásica de esta infección<sup>9</sup>, lo cual dificulta el diagnóstico, y es el factor más importante asociado al retraso en el tratamiento. No obstante, los mayores retrasos en su administración están relacionados con la espera a la realización de una TAC craneal para abordar posteriormente la realización de una punción lumbar<sup>47</sup>. La instauración del tratamiento AB 1 o 2 h antes de la obtención de la muestra de líquido cefalorraquídeo no disminuye la sensibilidad diagnóstica del cultivo del líquido, si este diagnóstico se hace en conjunción con la determinación de antígenos bacterianos y la obtención de hemocultivos<sup>48,49</sup>. Por tanto, la realización de una TAC y/o una punción lumbar no deben retrasar el inicio de la terapia AB. El retraso en la administración del AB también se asocia a un aumento de la mortalidad cuando el tiempo se mide desde el comienzo de los primeros síntomas o de la disminución del nivel de consciencia, y no solo desde la llegada al SUH<sup>8</sup>. Esto pone de manifiesto la necesidad de administrar el tratamiento lo antes posible una vez el paciente ha llegado al SUH. Existen en la literatura múltiples estudios observacionales que demuestran la importancia del tratamiento precoz en la MBA<sup>46,50–53</sup>, incluso la importancia de su administración antes de la llegada del paciente al hospital si esto es posible<sup>54</sup>. Un estudio publicado por Barquet et al.<sup>55</sup> concluía no solo que la administración del tratamiento AB antes del ingreso del paciente conducía a un aumento de la mortalidad, sino que su administración previa era un factor protector de la aparición de secuelas posteriores.

El reto fundamental es establecer el tratamiento AB en el paciente que no se presenta con la sintomatología típica, que por otra parte es el más frecuente. Una revisión de la literatura publicada hace años concluyó que la asociación entre el retraso en la administración del AB y el pronóstico del paciente dependía fundamentalmente de la presentación clínica<sup>56</sup>. Este retraso no provocaría un peor pronóstico en pacientes considerados de bajo riesgo, es decir, los que se presentan con una clínica inespecífica. En este mismo estudio también se observó que cuando la presentación

clínica era grave y rápidamente progresiva, el inicio precoz del AB no tenía influencia sobre el pronóstico del enfermo. Pines<sup>57</sup> establece una división de los pacientes en función de una estratificación del riesgo. En los pacientes de alto riesgo —con alteración del nivel de consciencia, fiebre o rigidez de nuca— los antibióticos deberían administrarse antes de que se establezca el diagnóstico definitivo. Sin embargo, existe otro grupo de pacientes con baja sospecha de padecer MBA, pero que van a ser sometidos a diferentes estudios para descartar definitivamente el diagnóstico, en los cuales los datos acerca de la necesidad de establecer un tratamiento AB inmediato son menos concluyentes. Hoy en día la disponibilidad de estos estudios microbiológicos para el SUH cada día es mayor, y así también la ayuda para la realización de un correcto diagnóstico y tratamiento<sup>49,58</sup>.

En conclusión, la MBA es una entidad de elevada mortalidad y rápidamente progresiva, por lo que el diagnóstico precoz y el establecimiento de un tratamiento AB inmediato son fundamentales para mejorar el pronóstico, ya que se trata de una enfermedad rápidamente progresiva. La práctica clínica adecuada consiste en la extracción inmediata de los cultivos correspondientes y la administración de AB. No se debe diferir el inicio de la terapia por la realización de pruebas complementarias. En pacientes con bajo riesgo de MBA, el retraso del tratamiento no influye en la mortalidad del paciente, aunque debemos estar atentos al posible progreso de la sintomatología, en cuyo caso el tratamiento deberá administrarse inmediatamente.

### Otras consideraciones

Además de la precocidad en la instauración del tratamiento AB, existen otros aspectos importantes y vinculados con este a tener en cuenta al manejar el paciente con un proceso infeccioso que acude al SUH: el reconocimiento precoz del paciente con sepsis, el diagnóstico precoz del foco infeccioso y la adecuación del tratamiento AB.

#### Reconocimiento del paciente con sepsis

La definición consensuada de sepsis es sencilla: presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (temperatura > 38 o < 36 °C, leucocitosis > 12.000 o < 4.000 mm<sup>3</sup>, taquipnea > 20 rpm o taquicardia > 90 lpm) en un paciente con infección. A priori parece sencillo detectar este paciente de manera precoz tras su llegada al SUH. Sin embargo, la realidad nos dice que esto no es así<sup>59</sup>. En ocasiones es debido a la dificultad para identificar que el paciente padezca una infección<sup>4</sup>. Esto es especialmente complicado en el paciente anciano, pero también ocurre en otros que acuden con síntomas poco claros e incluso sin fiebre, como pueden ser los pacientes inmunodeprimidos. La edad es un factor que por sí solo puede modificar la respuesta del huésped a la infección. Durante el proceso del envejecimiento se experimentan una serie de cambios fisiológicos en los signos vitales, en los aparatos cardiovascular y respiratorio y en el sistema inmunológico, entre otros. Así la infección en el paciente anciano se manifiesta de diferente forma, con una clínica más inespecífica, más larvada y con frecuencia con ausencias de signos que identifiquen adecuadamente el cuadro clínico y su gravedad. Esto dificulta tanto el diagnóstico de infección como la valoración del riesgo en el mismo. En este sentido, podrían ser de utilidad la determinación de la procalcitonina, que también se ha mostrado útil en el paciente anciano<sup>60</sup>. En otras ocasiones, la propia saturación del SUH dificulta la identificación de estos pacientes<sup>2</sup>. Como hemos explicado a lo largo del documento, es fundamental el inicio precoz del tratamiento, pero esto evidentemente no se puede realizar sin la identificación previa del paciente. En este sentido, se debe hacer un

**Tabla 2**

Escala *Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis* (LRINEC) para el diagnóstico de infección de piel y partes blandas

Variable	Puntuación
PCR < 150 mg/dl	0
PCR ≥ 150 mg/dl	4
Leucocitos < 15.000 células/mm <sup>3</sup>	0
Leucocitos 15.000–25.000 células/mm <sup>3</sup>	1
Leucocitos > 25.000 células/mm <sup>3</sup>	2
Hemoglobina > 13,5 g/dl	0
Hemoglobina 11–13,5 g/dl	1
Hemoglobina < 11 g/dl	2
Sodio ≤ 135 mmol/l	0
Sodio < 135 mmol/l	2
Creatinina ≤ 141 μmol/l	0
Creatinina > 141 μmol/l	2
Glucosa > 10 mmol/l	0
Glucosa ≥ 10 mmol/l	1

Estratificación del riesgo: ≤ 5, bajo; 6–7, moderado; ≥ 8, elevado.

Adaptado de Wong et al.<sup>63</sup>.

esfuerzo para lograrlo y se debe contar con el colectivo de enfermería, que habitualmente se ocupa de la clasificación de los pacientes a su llegada al SUH, para mejorar los porcentajes de identificación. Son fundamentales la sensibilización y la formación sobre la importancia del factor tiempo<sup>2,4</sup> para generar automatismos de identificación y manejo inicial de los pacientes con SRIS/sepsis.

#### Importancia del diagnóstico precoz

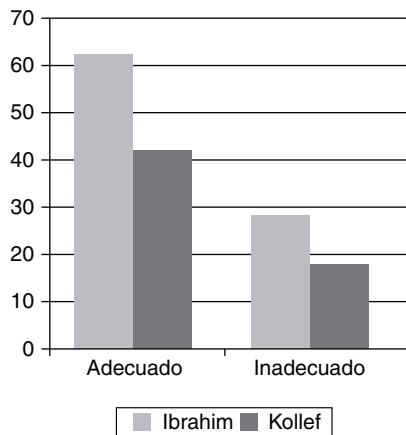
En ocasiones, la dificultad para la administración precoz del AB viene dada por la ausencia de un diagnóstico correcto. Hemos hablado previamente, en el caso de la MBA, que únicamente alrededor del 40% de los pacientes acude al SUH con los síntomas clásicos. Otras enfermedades pueden pasar desapercibidas en la valoración de los pacientes que acuden al SUH, debido a la dificultad de su diagnóstico. El retraso en su diagnóstico conlleva un retraso en la instauración del tratamiento adecuado y, por tanto, provoca un aumento de la mortalidad.

La fascitis necrosante, por ejemplo, tiene un curso clínico fulminante y rápidamente progresivo, condicionando una alta tasa de mortalidad. Es una infección poco común y a menudo de difícil diagnóstico en un estadio temprano, pero su pronóstico depende de su reconocimiento precoz para comenzar lo antes posible con un tratamiento que incluya un AB de amplio espectro y un agresivo desbridamiento quirúrgico. El retraso en el tratamiento condiciona un aumento de la mortalidad y una incidencia mayor de shock séptico y fallo renal<sup>61,62</sup>. El *Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis* (LRINEC) es una escala validada para el diagnóstico de infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos, y que puede ser útil para el diagnóstico de estos pacientes en los SUH<sup>63</sup> (tabla 2). De la misma forma, en pacientes que acuden al SUH con otros cuadros infecciosos (con/sin bacteriemia), como endocarditis, endoftalmítis, peritonitis, monoartritis<sup>4,15,64,65</sup>, etc., la detección precoz y su diagnóstico son la llave de un tratamiento adecuado rápido del que dependa la vida o un órgano o sistema del paciente.

#### Adecuación del tratamiento antibiótico

Un estudio de cohortes prospectivo, publicado por Ibrahim et al.<sup>66</sup>, en pacientes con bacteriemia mostró que la inadecuación del tratamiento AB (el uso de un fármaco al cual el microorganismo responsable de la infección es resistente) aumentaba de manera sustancial la mortalidad en pacientes graves (61,9% frente a 28,4%, fig. 4). Otro estudio del mismo grupo de autores, también de cohortes prospectivo, efectuado tanto en pacientes con infecciones nosocomiales como adquiridas en la comunidad, demostró un aumento significativo de la mortalidad en relación con la inadecuación del





**Figura 4.** Porcentaje de supervivientes en función de la adecuación del tratamiento antibiótico inicial. Adaptado de citas Ibrahim et al.<sup>66</sup> y Kollef et al.<sup>67</sup>.

tratamiento AB (42% frente a 17,7%, fig. 4)<sup>67</sup>. En este mismo estudio se analizaron las causas de la falta de adecuación del tratamiento de manera que se comprobó que este fue más frecuente en pacientes con infecciones nosocomiales desarrolladas tras un ingreso por NAC (45,2%), seguido de pacientes con infecciones nosocomiales (34,3%) y de pacientes con infecciones comunitarias (17,1%). El análisis de regresión logística mostró que la administración previa de AB, la presencia de bacteriemia y la severidad de la infección (APACHE más alto) fueron los factores independientes relacionados con la inadecuación terapéutica. La predicción de bacteriemia en la atención urgente es complicada, pero en los últimos años se vienen publicando estudios acerca de la utilidad mostrada por los biomarcadores, y en especial de la procalcitonina en los SUH<sup>68-71</sup>, en pacientes inmunodeprimidos<sup>72</sup> o en NAC bacteriémica<sup>73</sup>. Entre los pacientes con infecciones comunitarias la presencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, de bacterias gramnegativas resistentes a las cefalosporinas, *Candida* y el enterococo resistente a la vancomicina fueron las causas más frecuentes de inadecuación. Existen otros estudios que llegan a conclusiones similares, cifrando la inadecuación del tratamiento AB hasta en el 25% de los pacientes con infecciones graves<sup>74,75</sup>. Otros demuestran que la ausencia de un tratamiento AB adecuado aumenta la mortalidad en pacientes con neumonía, peritonitis, bacteriemia o meningitis<sup>76-81</sup>. Además, los tratamientos AB inapropiados pueden ocasionar el aumento de las resistencias bacterianas y un aumento de los costes, al aumentar la estancia media del paciente y la realización de pruebas complementarias adicionales. El tratamiento inapropiado demora el inicio de una terapia eficaz, aumentando la mortalidad y la morbilidad. El cambio del tratamiento inapropiado a uno adecuado, tras obtener los resultados de los estudios microbiológicos, mejora la evolución de los pacientes, pero sin alcanzar los mismos resultados, en términos de mortalidad, que cuando la terapia adecuada se inicia desde el primer momento, sobre todo en los pacientes con infecciones más graves. En este sentido debemos tener muy presente la necesidad de extraer las muestras microbiológicas necesarias en los SUH para la adecuación posterior del tratamiento si esto fuese necesario. El tratamiento antimicrobiano debe ofrecer una adecuada cobertura para el patógeno sospechoso y tiene que poseer una buena penetración en el foco infeccioso. En los enfermos más graves debemos utilizar antibióticos de amplio espectro potentes y considerar la combinación de antimicrobianos.

La combinación de antibióticos en infecciones graves tiene por objeto aumentar el espectro frente a los posibles patógenos en terapia empírica (p.ej., enterobacterias portadoras de betalactamasas de espectro extendido, *Pseudomonas* sp. multirresistentes), evitar las resistencias en terapia dirigida (p.ej., cuando las CMI

están próximas al punto de corte de algunos antibióticos) y buscar un sinergismo (ya sea microbiológico, en materia de sensibilidad, o clínico, en relación a un mejor cociente farmacodinámico o un menor efecto proinflamatorio). Existen referencias desde la década de los noventa del beneficio de la adición de un aminoglucósido al betalactámico en el tratamiento de la bacteriemia por gramnegativos<sup>82</sup>. Recientemente Martínez et al.<sup>83</sup> publicaron un metaanálisis clasificando las bacteriemias por gramnegativos en función del microorganismo y sus resistencias, la procedencia del paciente y su situación clínica. El citado análisis resultó significativo en beneficio de la monoterapia en bacteriemias por enterobacterias, procedentes de la comunidad y en pacientes sin factores de inmunosupresión. Sin embargo, resultó significativo el beneficio de la combinación frente a microorganismos resistentes, de procedencia sociosanitaria o nosocomial y en pacientes inmunosuprimidos (neutropénicos, trasplantados, etc.). También se ha descrito el beneficio de la combinación terapéutica en la sepsis grave o el shock séptico<sup>84-86</sup> y en algunos modelos concretos de infección, como en la neumonía grave<sup>87</sup>.

Es fundamental conocer los patrones de resistencia locales y si el paciente ha sido tratado recientemente con antimicrobianos con el objeto de no administrar el mismo tratamiento. El haber sido sometido a tratamiento antimicrobiano previo es el factor de riesgo más importante para la inadecuación del mismo. Por último, cabe considerar que la actuación en función de las guías clínicas favorece la adecuación del tratamiento y disminuye la mortalidad<sup>88,89</sup>.

## Conclusiones

Las infecciones son una causa importante de mortalidad. La sepsis, en todas sus vertientes (sepsis grave, shock séptico), tiene una mortalidad 5 veces mayor que la relacionada con el síndrome coronario agudo o el accidente cerebrovascular. Numerosos estudios observacionales han puesto de manifiesto la importancia del inicio precoz del tratamiento AB en el paciente infectado. Teniendo en cuenta los hallazgos de estos estudios, no sería ética la realización de un ensayo controlado y aleatorizado que implicara retrasar el inicio del tratamiento AB en los pacientes con un proceso infeccioso. Aunque la evidencia científica no provenga de este tipo de estudios, los datos referentes a la disminución de mortalidad observada, y también el propio sentido común, hacen que la administración precoz del AB deba ser un objetivo terapéutico de máxima prioridad para los médicos que atendemos estos pacientes, con el objeto de disminuir la carga bacteriana lo antes y lo máximo posible. En el paciente con sepsis o con infección grave es obligada la administración inmediata, y siempre dentro de la primera hora desde la llegada a urgencias, del tratamiento AB. El reconocimiento precoz del paciente, la administración temprana del tratamiento y la adecuación del AB deben ser objetivos prioritarios tanto para el médico como para las instituciones, que deben poner en marcha las herramientas necesarias para facilitar esta labor.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de Urgencias. *Emergencias*. 2000;12:80-9.
- Geary U, Kennedy U. Toma de decisiones clínicas en Medicina de Urgencias y Emergencias. *Emergencias*. 2010;22:56-60.
- Olaechea PM, Álvarez-Lerma F, Sánchez M, Torres A, Palomar M, Fernández P, et al. Evaluación del estado de gravedad de pacientes con infecciones graves. Criterios de ingreso en unidades de cuidados intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:342-52.
- León C, García-Castrillo L, Moya M, Artigas A, Borges M, Candel FJ, et al. Documento de consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo

- diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los servicios de urgencias hospitalarios. *Med Intensiva*. 2007;31:375–87.
5. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296–327.
  6. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:S27–72.
  7. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010;46:543–58.
  8. Lepur D, Barsic B. Community-acquired bacterial meningitis in adults: antibiotic timing in disease course and outcome. *Infection*. 2007;35:225–31.
  9. Van de Beek D, De Gans J, Tunkel AR. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med*. 2006;354:44–53.
  10. Ben-Yakov M, Eftekhary S, Kiss A, Schull MJ. La extracción de un hemograma antes de la valoración médica retrasa la administración de antibióticos en los pacientes con fiebre neutropénica en urgencias. *Emergencias*. 2010;22:429–34.
  11. Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T, y grupo de trabajo EVADUR-SEMES. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias*. 2010;22:415–28.
  12. Martin GS, Mannino DM. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546–54.
  13. Nobre V, Sarasin FP, Pugin J. Prompt antibiotic administration and goal-directed hemodynamic support in patients with severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13:586–91.
  14. Davies A, Green C, Hutton J. Severe sepsis: a European estimate of the burden of disease in ICU. *Int Care Med*. 2001;27:S284.
  15. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589–96.
  16. Laché J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2003;29:1688–95.
  17. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med*. 2010;38:1045–53.
  18. Lieb A, Showalter J, Cherry R. Time from hospital arrival to administration of antibiotics: effect on mortality in septic patients. *Crit Care Med*. 2010;38 Suppl.:704.
  19. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, Cayuela A, Jiménez R, Barros S, et al. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care*. 2006;10:R111.
  20. Siddiqui S, Salahuddin N, Raza A, Razzak J. How early do antibiotics have to be to impact mortality in severe sepsis? A prospective, observational study from an emergency department. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2009;21:106–10.
  21. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368–77.
  22. Sousa AG, Fernandes Junior CJ, Santos GPD, Laselva CR, Polessi J, Lisboa LF, et al. The impact of each action in the Surviving Sepsis Campaign measures on hospital mortality of patients with severe sepsis/septic shock. *Einstein*. 2008;6:323–7.
  23. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:861–6.
  24. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, et al., On behalf of the Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med*. 2011;39:2066–71.
  25. Flores CR. La saturación de los servicios de urgencias: una llamada a la unidad. *Emergencias*. 2011;23:59–64.
  26. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA*. 1997;278:2080–4.
  27. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2004;164:637–44.
  28. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al., SEPAR Working Group on Community-Acquired Pneumonia. Tuberculosis and Respiratory Infections (TIR) Assembly. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Community-Acquired Pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2005;41:272–89.
  29. Berjón CM, Fishman NO, Joffe MM, Edelstein P, Metlay JP. Treatment and outcomes for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Medicine*. 2008;87:160–6.
  30. Querol-Ribelles JM, Tenías JM, Forés R, Vila G, Lillo A, Beneyto M, et al. Demora del tratamiento antibiótico y evolución de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requieren hospitalización. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:366–70.
  31. Ziss DR, Stowers A, Feild C. Community-acquired pneumonia: compliance with Centers for Medicare and Medicaid Services, national guidelines, and factors associated with outcome. *South Med J*. 2003;96:949–59.
  32. Bodi M, Rodríguez A, Sole-Violan J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J, et al. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1709–16.
  33. Marrie TJ, Wu L. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia: a prospective study of patients not initially admitted to the ICU. *Chest*. 2005;127:1260–70.
  34. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hustinx WN, Gaillard CA, Hak E, Hoepelman AI. Time for first antibiotic dose is not predictive for the early clinical failure of moderate-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:913–9.
  35. Pines JM, Isserman JA, Hinfey PB. The measurement of time to first antibiotic dose for pneumonia in the emergency department: a white paper and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. *J Emerg Med*. 2009;37:335–40.
  36. Yu KT, Wyer PC. Evidence-based emergency medicine/critically appraised topic. Evidence behind the 4-hour rule for initiation of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2008;51:651–62.
  37. Welker JA, Huston M, McCue JD. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia. *Arch Intern Med*. 2008;168:351–6.
  38. Kanwar M, Brar N, Khatib R, Fakhri MG. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule. *Chest*. 2007;131:1865–9.
  39. García E, Soto S, Hernández-Torres A, Herrero JA, Gómez J. Estudio de una cohorte de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo ingresados en un hospital universitario. *Emergencias*. 2010;22:275–81.
  40. Julián-Jiménez A, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya MS, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. *Monografías de Emergencias*. 2009;3:1–21.
  41. Muszynski JA, Knatz NL, Sargel CL, Fernández SA, Marquardt DJ, Hall MW. Timing of correct parenteral antibiotic initiation and outcomes from severe bacterial community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:295–301.
  42. Houck PM, Bratzler DW. Administration of first hospital antibiotics for community-acquired pneumonia: does timeliness affect outcomes? *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18:151–6.
  43. Vallés J, Mesalles E, Mariscal D, del Mar Fernández M, Peña R, Jiménez JL, et al. A 7-year study of severe hospital-acquired pneumonia requiring ICU admission. *Intensive Care Med*. 2003;29:1981–8.
  44. Julián-Jiménez A. ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? *Emergencias*. 2011;23:161–3.
  45. Aronin SI, Peduzzi P, Quagliarello VJ. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med*. 1998;129:862–9.
  46. Proulx N, Fréchette D, Toye B, Chan J, Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM*. 2005;98:291–8.
  47. Talan DA, Zibulewsky J. Relationship of clinical presentation to time to antibiotics for the emergency department management of suspected bacterial meningitis. *Ann Emerg Med*. 1993;22:1733–8.
  48. Quagliarello VJ, Scheld MJ. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 1997;336:708–16.
  49. Codina MG, de Cueto M, Vicente D, Echevarría JE, Prats G. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:127–34.
  50. Lebel MH. Adverse outcome of bacterial meningitis due to delayed sterilization of cerebrospinal fluid. *Antibiot Chemother*. 1992;45:226–38.
  51. Miner JR, Heegaard W, Mapes A, Biros M. Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center. *J Emerg Med*. 2001;21:387–92.
  52. Meadow WL, Lantos J, Tanz RR, Mendez D, Unger R, Wallskog P. Ought “standard care” be the “standard of care”? A study of the time to administration of antibiotics in children with meningitis. *Am J Dis Child*. 1993;147:40–4.
  53. Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review. *Medicine*. 2000;79:360–8.
  54. Cartwright K, Reilly S, White D, Stuart J. Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. *BMJ*. 1992;305:143–7.
  55. Barquet N, Domingo P, Caylà JA, González J, Rodrigo C, Fernández-Viladrich P, et al., Barcelona Meningococcal Disease Surveillance Group. Meningococcal disease in a large urban population (Barcelona, 1987–1992): predictors of dismal prognosis. *Arch Intern Med*. 1999;159:2329–40.
  56. Radetsky M. Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:694–8.
  57. Pines JM. Timing of antibiotics for acute severe infections. *Emerg Med Clin N Am*. 2008;26:245–57.
  58. Daza M, Cabot E, Casarramona F, Bassa J, Bigas J, Miret C. Utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para enterovirus en el diagnóstico de meningitis aséptica. *Análisis de un brote con 17 casos confirmados*. *Emergencias*. 2010;22:199–202.
  59. Candel FJ, Martínez-Sagasti F, Matesanz M, González de Castillo J, Ortuño F, Martín FJ, et al. Detección y manejo inicial del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en las Urgencias de Medicina. *Análisis de 24 horas en un hospital general*. *An Med Interna*. 2008;25:205–8.

60. Lai CC, Chen SY, Wang CY, Wang JY, Su CP, Liao CH, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:518–22.
61. Kobayashi L, Konstantinidis A, Shackelford S, Chan LS, Talving P, Inaba K, et al. Necrotizing soft tissue infections: delayed surgical treatment is associated with increased number of surgical debridements and morbidity. *J Trauma.* 2011;71:1400–5.
62. Boyer A, Vargas F, Coste F, Saubusse E, Castaing Y, Gbikpi-Benissan G, et al. Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. *Intensive Care Med.* 2009;35:847–53.
63. Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med.* 2004;32:1535–41.
64. Plicht B, János RA, Buck T, Erbel R. Infective endocarditis as cardiovascular emergency. *Internist (Berl).* 2010;51:987–94.
65. Revuelta E. Monoartritis en urgencias. *Emergencias.* 2011;23:218–25.
66. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000;118:146–55.
67. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115:462–74.
68. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol.* 2011;135:182–9.
69. Lacoma A, Prat C, Ausina V. Relevancia de los marcadores de inflamación en el diagnóstico, pronóstico y nuevas formas de tratamiento de las enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:263–5.
70. Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee WI, Suh JT, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. *Yonsei Med J.* 2011;52:276–81.
71. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Ortíz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias.* 2009;21:23–7.
72. Aznar-Oroval E, Sánchez-Yepes M, Lorente-Alegre P, San Juan-Gadea MC, Ortiz-Muñoz B, Pérez-Ballester P, et al. Valor diagnóstico de la procalcitonina, la interleucina 8, la interleucina 6 y la proteína C reactiva en la detección de bacteriemia y fungemia en pacientes con cáncer. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:273–7.
73. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Sentenac JG, Aguilar J. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:661–7.
74. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:412–8.
75. Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jiménez-Jiménez FJ, Pérez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31:2742–51.
76. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med.* 1996;22:387–94.
77. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 1996;23:486–94.
78. Chow JW, Fine DM, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Jonhson MP, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med.* 1991;115:585–90.
79. Romero-Vivas J, Rubio M, Fernández C, Picazo JJ. Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 1995;21:1417–23.
80. Chang VC, Huang CC, Wang ST, Chio CC. Risk factor of complications requiring neurosurgical intervention in infants with bacterial meningitis. *Pediatr Neurology.* 1997;17:144–9.
81. Heath CH, Grove DI, Looke DF. Delay in appropriate therapy of *Legionella* pneumonia associated with increased mortality. *Euro J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;15:286–90.
82. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:1127–33.
83. Martínez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, Almela M, Ortega M, Marco F, et al. Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3590–6.
84. Paul M. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;25:CD003344.
85. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al., Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2010;38:1773–85.
86. Jiménez X, Espila JL, Gallardo J. Códigos de activación: pasado, presente y futuro en España. *Emergencias.* 2011;23:311–8.
87. Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, Wunderink RG, Coalson JJ, Anzueto A. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J.* 2009;33:153–9.
88. Frei CR, Attridge RT, Mortensen EM, Restrepo MI, Yu Y, Oramasionwu CU, et al. Guideline-concordant antibiotic use and survival among patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Clin Ther.* 2010;32:293–9.
89. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R. An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics.* 2011;127:e1585–92.



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



Revisión

## Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias

Agustín Julián-Jiménez<sup>a,\*</sup>, Francisco Javier Candel-González<sup>b</sup> y Juan González del Castillo<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 28 de agosto de 2012

Aceptado el 8 de enero de 2013

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Urgencias

Biomarcadores

Bacteriemia

Procalcitonina

Proteína C reactiva

Lactato

Proadrenomedulina

Sepsis

Shock séptico

### R E S U M E N

El 10% de las asistencias en los servicios de urgencias están relacionadas con procesos infecciosos. Administrar el tratamiento antibiótico de manera precoz y la toma inmediata de otras decisiones diagnóstico-terapéuticas (pruebas complementarias, obtener hemocultivos y muestras microbiológicas, intensidad del soporte hemodinámico, necesidad de ingreso, etc.) repercuten directamente en la supervivencia de los enfermos con infección bacteriana grave (bacteriemia, sepsis grave o shock séptico). En este contexto, el servicio de urgencias representa uno de los eslabones clave donde se establecen la sospecha y el diagnóstico y se inicia el tratamiento, lo que determinará la evolución y el pronóstico en función de la rapidez de esta actuación. Pero las manifestaciones clínicas de los procesos infecciosos son a menudo inespecíficas y variables, lo que dificulta el reconocimiento precoz de estos enfermos y estas situaciones. Los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección se han posicionado desde hace años como herramientas de gran ayuda para el médico de urgencias, mejorando el diagnóstico y el manejo de la infección en urgencias. La intención de esta revisión es poner de manifiesto las evidencias científicas publicadas, aclarar las controversias existentes, comparar la utilidad de los principales biomarcadores de inflamación e infección y generar, a partir de ella, una serie de recomendaciones para su uso con objeto de mejorar el diagnóstico, la valoración pronóstica y el manejo de los pacientes con infección en urgencias.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department

#### A B S T R A C T

Infectious processes account for 10% of patient seen in the emergency department. To administer antibiotics early, and before any other therapeutic-diagnostic decisions (complementary tests, microbiological samples, intensity of hemodynamic support, need for admission, etc.) have direct repercussions on the survival of patients with severe bacterial infections (bacteremia, severe sepsis or septic shock). In this context, the emergency department represents a critical level where the suspicion of infection and its diagnosis is made and treatment is started, and the progression and prognosis will be determined by the speed of this action. However, the clinical manifestations of infectious diseases are often non-specific and variable which makes early recognition of these patients and situations difficult. Inflammation and infection biomarkers have been around for years as helpful tools for improving emergency medical diagnoses and management of infection in the emergency department. The aim of this review is to summarize the published scientific evidence, in order to clarify the existing controversies, comparing the usefulness of the major biomarkers of inflammation and infection. It will also suggest recommendations for their use in order to improve diagnosis, prognostic evaluation and management of infected patients in the emergency department.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Emergency department

Biomarkers

Bacteremia

Procalcitonin

C-reactive protein

Lactate

Pro-adrenomedullin

Sepsis

Septic shock

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [agustinj@sescam.jccm.es](mailto:agustinj@sescam.jccm.es) (A. Julián-Jiménez).



## Introducción

El 10% de las asistencias en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) están relacionadas con procesos infecciosos<sup>1</sup>. La administración precoz del tratamiento antibiótico (AB) y la toma inmediata de otras decisiones diagnóstico-terapéuticas (pruebas complementarias, obtener hemocultivos y otras muestras microbiológicas, intensidad del soporte hemodinámico, necesidad de ingreso, etc.) repercuten directamente en la supervivencia de los enfermos con infección bacteriana grave: sepsis, sepsis grave (SG) y shock séptico (SS)<sup>2-5</sup>. La sepsis es un claro ejemplo de enfermedad «tiempo-dependiente»<sup>6</sup>. El 61% de las sepsis que se diagnostican en los hospitales son valoradas en los SUH<sup>6,7</sup> y su incidencia se ha incrementado en los últimos años, estimándose recientemente en 367 casos/100.000 adultos/año<sup>8</sup>. El SUH representa uno de los eslabones clave donde se establece la sospecha y el diagnóstico y se inicia el tratamiento guiado por objetivos («paquetes de medidas»), lo que determinará la evolución y el pronóstico en función de la rapidez de estas actuaciones<sup>2</sup>.

La definición de sepsis es sencilla: presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) con 2 de los 4 criterios siguientes: temperatura  $>38$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ , leucocitosis  $>12.000$  o  $<4.000/\text{mm}^3$ , taquipnea  $>20$  respiraciones/min y taquicardia  $>90$  latidos/min en un paciente con infección<sup>9,10</sup>. Pero las manifestaciones clínicas de los procesos infecciosos son a menudo inespecíficas y variables (especialmente en el paciente anciano o en el inmunodeprimido), lo que dificulta el reconocimiento precoz de estos enfermos y estas situaciones<sup>2,11-13</sup>. Además, estos 4 signos de SRIS, aunque muy sensibles son poco específicos y muy comunes en otras situaciones inflamatorias no infecciosas<sup>2,14,15</sup>, lo que favorece que se prescriban AB innecesarios sin la certeza de que el cuadro sea infeccioso, sobre todo en pacientes con síndrome febril en el SUH (en el 30 al 50% de las ocasiones de etiología no infecciosa se prescriben AB), con la consiguiente presión antibiótica y la posibilidad de aumento de las resistencias y de la virulencia bacterianas<sup>2,16</sup>. Los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRIel) se han posicionado como herramientas de gran ayuda para el clínico a la hora de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la infección al facilitar y adelantar la toma de decisiones vitales en el SUH<sup>17-19</sup>. Ya en la conferencia de expertos en sepsis del año 2001, conscientes de la dificultad para reconocer y distinguir por los signos y síntomas al paciente con sepsis del SRIS no infeccioso, se estableció la importancia de los biomarcadores, en concreto la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT), en el reconocimiento precoz del paciente con infección grave (SG-SS), en la valoración del grado de respuesta inflamatoria y en la estratificación del riesgo de los pacientes de acuerdo con el sistema PIRO (Predisposición, Infección causal, Respuesta a la infección valorada por lactato y biomarcadores y disfunción de Órganos)<sup>10</sup>. Incluso se definió un punto de corte inicial (valores de PCR y/o PCT por encima de 2 veces su desviación estándar). Posteriormente, en 2007 la *Food and Drug Administration* (FDA) consideró a la PCT como indicador pronóstico (de progresión a SG-SS) en pacientes con sepsis para uso conjunto con datos de laboratorio y clínicos. En la actualidad más de 170 BMRIel han sido estudiados pero ninguno tiene suficiente sensibilidad y especificidad para ser empleado rutinariamente en todos los enfermos y en todas las situaciones<sup>18,20</sup>. Entre ellos, la PCR, el lactato y la PCT (con métodos cuantitativos o semicuantitativos) son los utilizados casi exclusivamente<sup>15</sup>. Por otra parte, es conocido que en un porcentaje de SUH españoles no existe disponibilidad de cuantificar los BMRIel.

La intención de esta revisión es poner de manifiesto las evidencias científicas publicadas, aclarar las controversias existentes, comparar la utilidad de los principales BMRIel (con especial interés en los validados y recomendados por las sociedades científicas

de enfermedades infecciosas y medicina de urgencias) y generar a partir de ella una serie de recomendaciones para su uso con objeto de mejorar el diagnóstico, la valoración pronóstica y el tratamiento de los pacientes con infección potencialmente grave en los SUH.

## Biomarcadores de inflamación e infección

### ¿Qué entendemos por biomarcador de inflamación e infección?

Se define como biomarcador (BM) a aquella molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico y sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento<sup>20-22</sup>. El BM debe proporcionar información adicional a la que se obtiene con los datos clínicos del paciente y ayudar a la hora de tomar decisiones urgentes en los SUH<sup>17</sup>.

Al BMRIel ideal, que no existe, se le debería reconocer y exigir la capacidad para:

1. Establecer un diagnóstico precoz (incluso antes de que se manifiesten los signos y síntomas de una infección bacteriana grave como hipotensión, hiperlactacidemia o disfunción de órganos). Por lo tanto, aumentará la seguridad y acortará el tiempo del diagnóstico clínico de la sepsis (frente a otras causas de SRIS provocados por otras enfermedades sistémicas, inflamatorias, infecciones víricas, etc.), permitiendo el inicio más precoz de las medidas terapéuticas adecuadas<sup>2,20,21,23</sup>.
2. Cuantificar la gravedad y estratificar el riesgo, identificar a los pacientes con infección grave (sepsis, SG y SS) con la máxima sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP), y descartar los casos con riesgo de mala evolución (como en el caso de bacteriemia) con la mayor especificidad y valor predictivo negativo (VPN)<sup>17,21</sup>.
3. Monitorizar la evolución de la infección bacteriana y su respuesta al tratamiento, de forma que sirva de guía para la terapia antibiótica (indicación, cese o cambio del AB)<sup>17,18</sup>.

El punto de corte a establecer en cada BMRIel (una de las clásicas controversias) va a depender de la situación clínica, del tipo de enfermo, del foco o lugar de la infección y del rendimiento diagnóstico (especificidad, sensibilidad, VPN y VPP) que se quiera conseguir para una decisión determinada (p. ej., si el objetivo es identificar los pacientes con gran riesgo de muerte, bacteriemia o posible evolución a SG-SS, se buscará el BMRIel y el punto de corte que consiga una mayor especificidad y VPN para estos objetivos). En la *tabla 1* se muestran algunas de las utilidades más relevantes para los SUH<sup>17</sup>.

### Clasificación de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección

En una revisión reciente en Medline del año 2010 Pierrakos y Vincent<sup>20</sup> encontraron 178 BM diferentes en los 3.370 estudios que relacionaban la sepsis con estos, la mayoría de ellos con el objetivo de evaluar su capacidad pronóstica y, en menor medida, la diagnóstica y otras utilidades, sobre todo en el contexto de pacientes críticos y en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Una búsqueda con los mismos criterios («biomarker» and «sepsis») en agosto de 2012 mostró 4.794 referencias que implican ya a casi 200 BM<sup>24</sup>, de las cuales 573 se referían a PCR y 507 a PCT, lo que nos da una idea del interés y la experiencia crecientes que existe en la actualidad sobre ellos. La naturaleza de los BMRIel es muy variable (*tabla 2*), incluyendo citoquinas, proteínas de fase aguda, factores de la coagulación, vasodilatación, daño endotelial, disfunción orgánica, receptores solubles, receptores de superficie celular, etc., aunque solo unos «elegidos» son accesibles desde los SUH y han sido validados<sup>17,18,20</sup>.

**Tabla 1**  
Principales utilidades y características de los BMRIel

- Distinción entre SRIS no infeccioso y S
- Distinción entre infección bacteriana y viral
- Distinción entre infección bacteriana focal o localizada y sistémica
- Detección precoz del paciente con infección grave: S, SG, SS
- Predicción de bacteriemia e indicación de obtener hemocultivos y otras pruebas microbiológicas
- Estratificación del riesgo de mala evolución, progresión a SG-SS y mortalidad a corto, medio y largo plazo
- Orientación en la decisión de alta o ingreso (en observación, UCE, planta o UCI)
- Detección de subgrupos de pacientes con indicación de ingreso en la UCI al necesitar tratamientos y/o vigilancia clínica más intensivos
- Orientación diagnóstica hacia determinados patógenos en distintas infecciones o situaciones particulares (NAC grave, meningitis, sepsis urológicas, etc.)<sup>a</sup>
- Indicación de tratamiento de soporte agresivo en fases precoces de la respuesta inflamatoria antes de la aparición de determinados síntomas y signos como la hipotensión
- Indicación de administración inmediata de antibióticos
- Indicación y monitorización del tratamiento antibiótico, su mantenimiento, cese o cambio de pauta
- Monitorización de la evolución del paciente y de su grado de respuesta inflamatoria sistémica
- Fiabilidad y seguridad de algunos BMRIel en pacientes neutropénicos, inmunodeprimidos, oncohematológicos, ancianos, con insuficiencia renal o hepática y enfermedades reumatológicas<sup>b</sup>
- Seriación de los BMRIel (6, 8, 12 y/o 24 h) para confirmar un diagnóstico precoz o dudoso a partir de su incremento o de su aclaramiento según un porcentaje estimado<sup>c</sup>
- Aumento del poder predictivo de otros BM, escalas pronósticas o modelos de predicción al utilizarse en combinación entre ellos («sinergia de los BM»), con variables clínicas o con índices de comorbilidad (p. ej: índice de Charlson)
- Definición de distintos puntos o intervalos (detecciones semicuantitativas)<sup>a</sup> de corte en función de la situación clínica, características del enfermo, foco o lugar de infección y de las decisiones que se necesiten tomar en el SUH según el porcentaje de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo o negativo a aplicar

BM: biomarcador; BMRIel: biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; S: sepsis; SG: sepsis grave; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SS: shock séptico; SUH: servicio de urgencias hospitalario; UCE: unidad de corta estancia; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Adaptada de las referencias 15,17-20.

<sup>a</sup> Solo procalcitonina.

<sup>b</sup> Procalcitonina, interleucinas 6 y 8.

<sup>c</sup> Lactato y procalcitonina.

### Consideraciones y cinética de los biomarcadores de inflamación e infección

La utilidad de los BMRIel estará determinada por la «necesidad» de ayuda que tenga el clínico para el diagnóstico de una infección o su pronóstico, la claridad de lo que se pretende conseguir con su determinación («saber para qué se solicita») y el entorno donde se realice la valoración (SUH, UCI, planta, posquirúrgicos, etc.)<sup>17</sup>, ya que este puede influir tanto por las características de los pacientes como por las posibilidades y por los medios para evaluarlos<sup>148</sup>. Además de la situación clínica, de las características y de la edad del paciente (algunos BMRIel precisan ser ajustados en ancianos o neonatos), del foco o tipo de infección y microorganismo, del punto de corte adoptado (y por consiguiente una determinada sensibilidad, especificidad, VPP y VPN), se deben tener en cuenta otros factores importantes a la hora de interpretar los niveles de cada BMRIel, ya que puede existir una gran variabilidad en los resultados<sup>17,18</sup>. Se

debe considerar si el enfermo ha tomado AB durante las 72 h previas (un tratamiento adecuado puede disminuir los valores)<sup>69,76,149</sup> y el tiempo de evolución de la sintomatología y de la posible agresión bacteriana<sup>17,18</sup>. Junto a ello, la propia cinética de los BMRIel (tiempo de pico máximo sanguíneo de respuesta del BM y vida media) condicionará su utilidad y determinará cuáles de ellos son los más indicados en los SUH (fig. 1). Por estos motivos se hará necesario repetir algunas determinaciones de los BMRIel a las 6-12 o 24 h en los SUH. Dado que la mayoría de los pacientes con fiebre e infección grave acuden al SUH entre las 6 y 48 h posteriores al inicio de la sintomatología<sup>12,6</sup>, se estima que la ventana de tiempo entre la segunda y la vigésimo cuarta horas del inicio del estímulo bacteriano (zona sombreada en la fig. 1) sería el periodo clave para poder realizar un diagnóstico inicial precoz, valorar la gravedad con una medición aislada del BMRIel y, así, poder iniciar cuanto antes la administración del AB adecuado y el resto de medidas terapéuticas<sup>2,17</sup>. En la figura 1 se reproduce la secuencia de liberación de los BMRIel en modelos experimentales y humanos tras la administración de endotoxina de *Escherichia coli* en pacientes sanos o tras infundir en sangre sustancias contaminadas con bacterias. Tanto el factor de necrosis tumoral (TNF) como las interleucinas 1 (IL-1), 6 (IL-6), 8 (IL-8) y 10 (IL-10) tienen una rápida respuesta y alcanzan su máximo nivel a las 2-3 h. Sin embargo, estas moléculas tienen poca bioestabilidad y una vida media corta, por lo que podrían escapar fácilmente a una sola determinación, lo que limitaría su utilidad en los SUH<sup>17,18,20</sup>. La PCR tiene una cinética más lenta que la PCT, lo que la hace menos útil en el diagnóstico agudo inicial. Mientras que la PCT comienza a elevarse a las 2-3 h después de la agresión bacteriana, la PCR lo hace a las 12 h, justo cuando la PCT alcanza su máximo nivel. El hígado continúa sintetizando PCR durante varios días incluso cuando el estímulo inflamatorio ha desaparecido, por lo que puede estar elevada aun cuando la infección esté remitiendo. Además, existen múltiples procesos inflamatorios, agudos y crónicos, que pueden elevar sus niveles disminuyendo su sensibilidad y especificidad significativamente respecto a la PCT<sup>45</sup>, como se comentará posteriormente. La PCT se eleva en el torrente sanguíneo a las 2-6 h tras el estímulo bacteriano y los valores máximos se encontrarán a las 12-36 h, ya que tiene una semivida de 20-30 h. Se considera que una reducción de 30-50% de PCT en sangre significa que el estímulo ha cesado o que el proceso está en resolución adecuada<sup>15,50,75</sup>. Por su parte, el sTREM1 tiene un patrón de respuesta más variable a partir de la segunda-tercera horas pero puede mantenerse elevado durante varios días (esto condiciona su utilidad diagnóstica precoz)<sup>109</sup>. La cinética del lactato dependerá de la existencia de hipoperfusión e hipoxia, por lo que, generalmente, cuando sus niveles se elevan ya nos muestra la existencia de disfunción orgánica y «no nos sirve para un diagnóstico precoz»<sup>135,136</sup>.

### Interleucina 6

La IL-6 es sintetizada por las células del sistema mononuclear-fagocítico y se convierte en un estímulo para la liberación de las proteínas de fase aguda. Destaca, junto a la IL-8, como la citoquina con mayor sensibilidad y especificidad para distinguir sepsis de un SRIS no infeccioso y por su poder predictivo de mortalidad<sup>30</sup>. Especialmente ha sido utilizada en urgencias de pediatría y neonatos (donde los niveles de PCT son fisiológicamente muy superiores a los valores normales en población adulta)<sup>39,51</sup> con la ventaja de disponer de un test rápido para los SUH. También se ha demostrado (como con IL-8) su capacidad diagnóstica y pronóstica en neutropénicos<sup>31,32,97</sup>. Distintos autores han confirmado que la IL-6 posee mayor capacidad diagnóstica de sepsis en adultos que la IL-8, pero significativamente menor que la PCT<sup>38,60</sup>. En uno de estos estudios, Harbarth et al.<sup>60</sup> encontraron para la PCT, la IL-6 y la IL-8 un área bajo la curva (ABC) de 0,92 (IC 95%: 0,85-1) vs 0,75 (IC 95%:

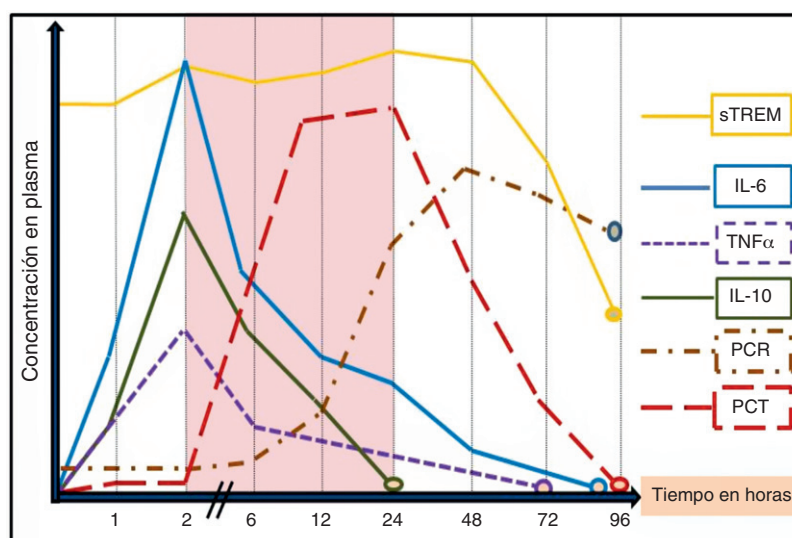
**Tabla 2**  
Clasificación de BMRlel y utilidades relevantes reconocidas en urgencias

BMRlel	Capacidad diagnóstica <sup>a</sup>	Capacidad pronóstica <sup>b</sup>	Otras <sup>c</sup>	Comentarios	Referencias
<b>Citoquinas</b>					
TNF $\alpha$	–	++	–	Primer mediador que estimula a su vez la aparición de IL-1, IL-6, IL-8	18,20,25–28
IL-6	+++	+++	+	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS), mala evolución (FMO), mortalidad a los 28–30 días, sepsis neonatal y en pacientes pediátricos. Utilidad demostrada en neutropénicos	18,20,25–27,29–31, 38,39,97
IL-8	++	+++	+	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS), mala evolución (FMO, CID), mortalidad a los 28–30 días. Utilidad en neutropénicos. Sensibilidad y especificidad > 90%	18,20,25–27,31–33,38,97
IL-10	+	+	–	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS) y mortalidad a 28 días	20,25–27,34–36
IL-12	+++	++	–	Se ha relacionado con infección bacteriana y sepsis, más en pacientes pediátricos. Sensibilidad y especificidad > 90%	18,20,25–27
<b>Proteínas de fase aguda</b>					
PCR	+++	++	+	Se ha relacionado con infección bacteriana, sepsis, gravedad (SG-SS), bacteriemia, mala evolución, mortalidad, como guía de tratamiento AB. Menor sensibilidad y especificidad que la PCT	15,17–20,25,26,38,40–50
PCT	+++++	++++	+++	Se ha relacionado con infección bacteriana, sepsis, gravedad (SG-SS), mortalidad, bacteriemia, mala evolución (FMO, necesidad de UCI), guía de tratamiento AB (sepsis, NAC, EPOC), evolución según aclaramiento porcentual. Sensibilidad y especificidad > 90% según puntos de corte. Utilidad en: neutropénicos, pacientes oncohematológicos, reumatológicos, con insuficiencia renal o hepática. Utilidad en pacientes ancianos con similar sensibilidad y especificidad. Asociación con escalas pronósticas de gravedad. Orientación de etiología microbiana específica (NAC, meningitis). Estimación de puntos de corte, intervalos semicuantitativos y VRC. Utilidad de seriación y medición del aclaramiento. Es el BM con mayor poder diagnóstico <sup>a</sup>	15,17–20,25–28,31,34, 37,38,43–47,49–105
ET1 y Pro-ET1	–	++	–	Mortalidad a los 28 días y correlación con SOFA	106,107
<b>Receptores solubles</b>					
sTREM1	++	+++	+	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS) y mortalidad a los 28 días. Estudios recientes le otorgan menor poder predictivo que PCT y otros BM. Más útil en UCI que en SUH. Receptores de superficie celular	18,20,37,108–111
CD14	–	+	–	Mortalidad a los 28 días	20,112
CD64	+++	++	–	En sepsis frente a SRIS con sensibilidad y especificidad > 90%. Correlación con APACHE II y SOFA	20,113,114
CD11b	+++	+	–	En sepsis frente a SRIS con sensibilidad y especificidad > 90%. Utilidad en neonatos	18,20
<b>Factores de la coagulación</b>					
Trombopenia	–	++	+	Predice FMO y mortalidad a los 28–30 días	20,115
Dímero D	–	+++	–	Se ha relacionado con la gravedad (SG-SS), mala evolución (FMO, CID), APACHE II y mortalidad a los 28 días	20,116
TTPa	+	++	–	Correlación con FMO, CID y mortalidad	20,117,118
AT-III	–	++	–	Predicen FMO y mortalidad	20,119
Proteínas C y S	–	++	–	Descenso de proteínas C y S predicen mala evolución y mortalidad	20,120
<b>Daño vascular endotelial y/o vasodilatación</b>					
Endocan	++	++	–	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS) y mortalidad a los 28 días. Diagnóstico de sepsis frente a SRIS no infeccioso	20,121
Neopterinina	+	++	++	Se relaciona con infección vírica y mortalidad a los 28 días. Orientación etiológica en NAC	17–20,25,26,43,122,123
Pro-ADM MR-proADM	+	+++++	+	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS) y mortalidad a las 3, 28, 90, 180 días. Asociación con escalas pronósticas de gravedad en NAC. Es el BM con mayor poder pronóstico <sup>b</sup> de mortalidad	17–20,43,49,124–130
Pro-ANP	–	++	–	Se relaciona con mortalidad a los 28 días en pacientes con SS con depresión miocárdica y distensión auricular. Disfunción orgánica	17–20,131
Copeptina	–	++	–	Mortalidad a los 28 días y correlación con APACHE II	18,20,132
Óxido nítrico	+	++	–	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS)	18,20
<b>Otros BM</b>					
FosfolipasaA2 tipo II	+++	+++	–	Se ha relacionado con S y bacteriemia con sensibilidad y especificidad > 90%. Mortalidad a los 28 días.	18,20,133
Lactato	–	+++++	+	Mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular. Predictor de mala evolución, gravedad (SG-SS) y mortalidad. Utilidad de seriación y medición del aclaramiento. Respuesta al tratamiento	17,18,20,134–145
Complemento (C3, C4, C5a)	+	++	–	Mortalidad a los 28 días. Distingue entre S y SRIS. No adecuado para el SUH	18,20,146,147

Valoración estimada (–, +, ++, +++, +++++, +++++).

AB: antibiótico; AT: antitrombina; BMRlel: biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección; CID: coagulación intravascular diseminada; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ET-1: endotelina-1; FMO: fracaso multiorgánico; IL: interleucina; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonin; Pro-ANP: péptido natriurético atrial; S: sepsis; SG: sepsis grave; SOFA: *Sepsis Related Organ Failure Assessment*; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SS: shock séptico; sTREM-1 (*triggering receptor expressed on myeloid cells*); SUH: servicio de urgencias hospitalario; TNF: factor de necrosis tumoral; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; UCI: unidad de cuidados intensivos; VRC: valor de referencia del cambio clínico.

<sup>a</sup> Capacidad diagnóstica de infección bacteriana y/o sepsis sobre infección viral y otras causas de SRIS.<sup>b</sup> Capacidad pronóstica de mala evolución, desarrollo de sepsis grave o shock séptico y mortalidad.<sup>c</sup> Otras utilidades, como monitorización clínica, guía de terapia antibiótica.



**Figura 1.** Cinética de los biomarcadores de inflamación e infección.  
Adaptada de: Reinhart et al.<sup>47</sup>, Meisner<sup>150</sup> y Knapp et al.<sup>151</sup>.

0,63-0,87) vs 0,71 (IC95%: 0,59-0,83) y sensibilidad y especificidad del 97 y 78, del 67 y 72, y del 63 y del 78%, respectivamente. Recientemente, Meynarr et al.<sup>38</sup> publicaron en otro trabajo unos resultados superponibles.

#### sTREM1

El receptor de superficie expresado en las células mieloides (sTREM1) es una molécula emparentada con las inmunoglobulinas que se encuentra en los neutrófilos y en los monocitos. Si bien hace años captó gran interés por los investigadores<sup>108,109</sup> y se ha demostrado su incremento en pacientes con sepsis y su relación con la mortalidad y con la gravedad (evolución a SS), estudios posteriores le han adjudicado un menor poder predictivo que la PCT y otros BMRIel<sup>110,111</sup>. También se han señalado sus mayores limitaciones en ancianos e inmunodeprimidos. Por ello y por su cinética (fig. 1), en la actualidad su utilidad es controvertida y se centra en las UCI<sup>20,110,111</sup>.

#### Neopterina

La neopterina, un derivado de las pteridinas, es liberada por macrófagos activados que han sido estimulados por el interferón gamma. Se ha considerado como un marcador de infección vírica ya que en esta se eleva de forma más precoz y acentuada que en la infección bacteriana, con buena sensibilidad y especificidad<sup>18,20,25</sup>. Estudios recientes han corroborado esta utilidad de la neopterina para distinguir entre etiología vírica y bacteriana en infecciones respiratorias (especialmente en la neumonía)<sup>43,122,123</sup>, pero hay que recordar que también se eleva en las infecciones pulmonares por bacterias intracelulares. Su uso conjunto con la PCT puede elevar su capacidad y el rendimiento diagnóstico mutuo<sup>47</sup>, pero al evaluar su utilidad, alcanza su pico máximo tras varios días del inicio de la infección y, además, se ha relacionado con otras enfermedades no infecciosas<sup>20</sup>.

#### Proadrenomedulina

Como nuevo BMRIel desde hace unos años se utiliza la proadrenomedulina (proADM). Dado que la medición de ADM es difícil (vida media corta y gran unión a receptores), se utiliza la región medial de la proADM (MRproADM), que tiene más estabilidad. Su

concentración aumenta en las situaciones de estrés celular y es reconocida como BMRIel, pero también de otras enfermedades, entre las que destacan las cardiovasculares<sup>17-20</sup>. La MRproADM se ha mostrado superior respecto a la PCT en la capacidad predictiva de mortalidad a corto (7-30 días) y a medio plazo (90-180 días)<sup>6</sup> e incluso en estudios con seguimiento de un año<sup>130</sup>. La mayoría de los estudios publicados de MRproADM evaluaron su capacidad predictiva de riesgo de mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC)<sup>126-130</sup> de forma independiente o combinada con las escalas pronósticas (PSI, CURB-65) con excelentes resultados. También se demostró su utilidad en el diagnóstico de infección bacteriana frente a la vírica<sup>49</sup>, de sepsis y su evolución a SS<sup>124,125</sup> y como predictor de bacteriemia<sup>43</sup>. Un aspecto importante de la MRproADM es que sus niveles aumentan con la edad, hecho que hay que tener en cuenta y «corregir» en los mayores de 70 años<sup>127,152</sup>. En un estudio de Christ-Crain et al.<sup>125</sup> que comparó MRproADM, PCT, IL-6 y PCR en 101 pacientes con SRIS (de ellos 53 con SG-SS) con 160 controles sanos se comprobó que los niveles de MRproADM (nmol/l) al ingreso son superiores en los SRIS, sepsis, SG-SS ([1,1, rango 0,3-3,7], [1,8, rango 0,4-5,8] y [2,3, rango 1-17,6]), respectivamente, con los de pacientes sanos de la misma edad (0,4, rango 0,21-0,97), con  $p < 0,01$ . En los pacientes que fallecieron con SG-SS la MRproADM al ingreso era significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) que en los que sobrevivieron (8,5 nmol/l; 0,8-21) vs (1,7 nmol/l; 0,4-17,6), consiguiendo en análisis ROC un ABC de 0,81 similar a la escala de gravedad APACHE II.

#### Lactato

Es considerado el mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular, su obtención es rápida y barata y está incluido en todas las recomendaciones de valoración de los pacientes con sepsis, SG y SS en los SUH<sup>5,6</sup>. Por otro lado, hay que remarcar que el lactato no es un BMRIel que nos ayude a diferenciar la sepsis de un SRIS no infeccioso, sino que su utilidad se centra en la demostración de hipoperfusión tisular y la valoración de la respuesta al tratamiento en los SUH.

En la tabla 3 se muestran algunos estudios relevantes en los SUH con distintos puntos de corte de lactato. Kruse et al.<sup>136</sup>, en una revisión sistemática reciente establecieron que todos los pacientes con lactato  $> 2,5$  mmol/l deben ser estrechamente vigilados y



**Tabla 3**  
Estudios relevantes del lactato elaborados en los SU en pacientes con infección

Características básicas del estudio	Muestra (número pacientes)	Características de la muestra de lactato	Objeto del estudio	Puntos de corte (mmol/l)	Resultados	Autor - referencia
Prospectivo observacional	1.278 de más de 18 años diagnosticados de infección	Sangre venosa en urgencias	Mortalidad a los 3 y 28 días	0-2,5 2,5-4 > 4	<i>Mortalidad a los 3 días:</i> 1,5% (si 0-2,5 mmol/l) con una S: 76% y E: 71% 4,5% (si 2,5-4 mmol/l) y 22,4% (si > 4 mmol/l) con una S y E del 91% (IC 95%, 90-93%) <i>Mortalidad a los 28 días:</i> 4,9% (si 0-2,5 mmol/l) 9% (si 2,5-4 mmol/l) con S: 59% y E: 71% 28,4% (si > 4 mmol/l) con S: 36% y E: 92% El lactato predice mortalidad independientemente de la PA ( $p < 0,0001$ ). Si > 4 mmol/l en pacientes con SS la mortalidad es del 28,8% y en pacientes sin SS del 26,5%. (ABC = 0,87). Cuando aún no hay hipoPA (hipoperfusión oculta) un lactato de > 4 mmol/l traduce hipoxia periférica y se relaciona con mortalidad muy elevada	Shapiro et al. <sup>137</sup>
Prospectivo observacional	1.287 diagnosticados de infección	Sangre venosa en urgencias	Mortalidad a los 28 días	< 2,5 2,5-4 > 4	En pacientes $\geq 65$ años con infección un lactato de $\geq 2$ mmol/l fue asociado con un RR de mortalidad durante la hospitalización de 1,9-3,6 cuando se comparaba con los pacientes con lactato < 2 mmol/l. A los 30 días de 1,7-2,6 y a los 60 días de 1,4-2,3 ( $p < 0,01$ ) Grupos según los niveles de lactato iniciales: bajo de 0-2; intermedio de 2,1-3,9 y alto $\geq 4$ mmol/l. Según esto se estima la posible mortalidad en el hospital de los grupos del 15, del 25 y del 38% Pacientes con lactato > 4 mmol/l tienen un OR: 6,1 (3,7-10,5) de muerte para los 3 primeros días con S: 35% y E: 92% y ABC 0,63. La mortalidad hospitalaria con lactato > 4 mmol/l se presenta con OR: 3 (2-4,6) con S: 19% y E: 93% Pacientes tratados en urgencias donde se comprueba un aclaramiento del lactato > 10% a las 6 h tienen mayor supervivencia que en los que el aclaramiento es < 10% ( $p = 0,005$ ) con S: 44,7% y E: 84,4%. Por cada 10% de aclaramiento del lactato inicial disminuye un 11% la probabilidad de morir El grupo con lactato 2-3,9 mmol/l sin SS o con SS se asociaba a una mayor mortalidad con una OR de 2,05 ( $p = 0,024$ ) y OR de 3,27 ( $p = 0,022$ ), respectivamente. El grupo con lactato $\geq 4$ mmol/l se asocia a mayor mortalidad tanto sin SS como con SS con la misma OR: 4,87 ( $p = 0,001$ ). Es decir, independientemente de la disfunción clínica y existencia o no de shock, un lactato de > 2 mmol/l se asocia a mayor mortalidad	Howell et al. <sup>141</sup>
Retrospectivo	1.655 con 65 o más años con y sin infección	Muestra en urgencias	Mortalidad a los 30 y 60 días	2		Del Portal et al. <sup>134</sup>
Prospectivo observacional	1.177 de más de 18 años con infección o sepsis (707 de urgencias)	Sangre venosa en urgencias	Mortalidad a los 3 días	4		Trzeiak et al. <sup>140</sup>
Prospectivo observacional	111 pacientes de más de 18 años con SG o SS	Sangre arterial en urgencias y seriación a las 6 h	Mortalidad a los 60 días	-		Nguyen et al. <sup>139</sup>
Prospectivo observacional	830 pacientes adultos con SG en urgencias	Sangre venosa en urgencias	Mortalidad a los 28 días	< 2 2-3,9 $\geq 4$		Mikkelsen et al. <sup>138</sup>

ABC: área bajo la curva; E: especificidad; OR: Odds ratio; PA: presión arterial; RR: riesgo relativo; S: sensibilidad; SG: sepsis grave; SS: shock séptico; SU: servicio de urgencias.

monitorizados clínicamente en el SUH, pues dicho valor es un predictor independiente de gravedad (SG-SS), mala evolución clínica y mortalidad. Del mismo modo concluyeron que la correlación entre los niveles de lactato arterial, venoso periférico y capilar es aceptable, por lo que, como refieren también otros autores<sup>7,142,144,145</sup>, se recomendaría realizar el lactato venoso como medición inicial y realizar una muestra arterial si el resultado es > 2,5 mmol/l<sup>7,136</sup>. No obstante, y como ocurre con el resto de BMRIel, distintos estudios han señalado el mayor rendimiento pronóstico cuando se combinan varios BMRIel. Green et al.<sup>135</sup> encontraron en pacientes adultos con procesos infecciosos valorados en los SUH que cuando el lactato es  $\geq 4$  mmol/l y la PCR  $\geq 10$  mg/dl el riesgo de muerte a los 28 días es muy alto (odds ratio [OR]: 12,3; IC 95%: 6,8-22,3). Otro aspecto importante fue comprobar que el aclaramiento del lactato en las 6 primeras horas tras recibir el tratamiento se relacionaba con el pronóstico<sup>143</sup>, de forma que por cada 10% de aclaramiento del lactato que se consigue, se disminuye un 11% la probabilidad de morir<sup>139</sup>.

### Proteína C reactiva

La PCR es una proteína de fase aguda liberada en los hepatocitos tras la estimulación de la IL-6 e IL-8 en respuesta a cualquier tipo de inflamación aguda, incluyendo infecciones víricas, bacterianas localizadas y otros procesos inflamatorios, y está involucrada en diferentes funciones inmunológicas<sup>20</sup>. Desde hace décadas ha sido clásicamente el BMRIel de referencia de respuesta inflamatoria sistémica (tabla 2), pero plantea bastantes limitaciones y su capacidad diagnóstica (de infección bacteriana, sepsis, SG-SS) y pronóstica (bacteriemia, mortalidad) son insuficientes<sup>17,18,45</sup> (salvo que no se disponga de otro BMRIel), aunque sí superiores a síntomas como la fiebre o el recuento leucocitario<sup>45-48</sup>. Entre sus debilidades se encuentran su cinética (fig. 1) y su elevación en múltiples procesos infecciosos y no infecciosos<sup>45,49</sup>. Sus valores normales (0-8 mg/l) dependen de la edad, del sexo y de la raza, de forma que para mujeres de 25-70 años se fija su límite superior normal sumando 7 mg/l al cociente edad/65, y para hombres de 25-70 años sumando 1 mg/l al cociente edad/65. A partir de los

**Tabla 4**

PCT: puntos de corte, valores normales, falsos positivos y negativos

<b>Puntos de corte de PCT (ng/ml):</b> Sanos <0,05 Posible infección bacteriana >0,1 Probable infección bacteriana >0,25 Posible sepsis (gravidad clínica) >0,5 Probable bacteriemia >1-2 Posible SG-SS >5-10 ng/ml Pacientes con infección viral <0,5 Pacientes con infección bacteriana localizada <0,5 Inflamación crónica y enfermedades autoinmunes <0,5 <b>FN o situaciones donde la PCT puede estar en rangos normales existiendo una infección:</b> Fases precoces de la infección (6 primeras horas). Repetir determinación a las 6-12 o 24 h Infección localizada (empiema, absceso) Endocarditis subaguda-crónica Infecciones por bacterias intracelulares	<b>FP o situaciones donde la PCT puede estar elevada:</b> Neonatos (a partir de 48-72 h regresan a valores normales) Trauma grave o cirugía mayor reciente (considerar IB si PCT >1,5-2 ng/ml o si existe un aumento entre 2 mediciones de VRC (0,45 ng/ml) o del 50% del valor inicial) Invasión fúngica masiva (puede mostrar niveles >2-5 ng/ml) Shock cardiogénico grave (considerar IB si PCT >2-5 ng/ml o si existe un aumento entre 2 mediciones de VRC o del 30-50% del valor inicial) Infección por <i>Plasmodium falciparum</i> (puede mostrar niveles >2-5 ng/ml) Anomalías importantes de perfusión (considerar IB si PCT >2-5 ng/ml o si existe un aumento de VRC o entre 2 mediciones del 30-50% del valor inicial) Carcinoma medular de tiroides (puede mostrar niveles muy altos) Carcinoma microcítico de pulmón (puede mostrar niveles muy altos) Síndrome carcinoide (puede mostrar niveles altos) Isquemia mesentérica y pancreatitis (considerar IB si PCT >2-5 ng/ml o si existe un aumento entre 2 mediciones de VRC del 30-50% del valor inicial)
---	---

FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; IB: infección bacteriana; PCT: procalcitonina; SG: sepsis grave; SS: shock séptico; VRC: valor de referencia de cambio clínico.  
Adaptada de las referencias 45,46,51,56.

70 años se sube a 10 mg/l el límite superior<sup>26,47</sup>. No obstante, se han publicado estudios que consiguen resultados muy superiores al utilizar la PCR conjuntamente con otros BMRIel y con las escalas pronósticas de gravedad<sup>126,135</sup>, como se puede comprobar en una revisión reciente sobre la utilidad de los BMRIel en la NAC<sup>153</sup>.

#### Procalcitonina

La PCT, precursor polipeptídico de la calcitonina, es una proteína sintetizada primordialmente en la glándula tiroides y las células neuroendocrinas del pulmón (células de Kultschitzky). En condiciones normales toda su producción es procesada, por lo que en personas sanas su concentración habitual es casi indetectable (0,043 ng/ml en hombres y 0,038 ng/ml en mujeres)<sup>54,55</sup> y se consideran valores normales a concentraciones <0,05 ng/ml<sup>51,54,55</sup>. Pero se ha visto que muchos otros tejidos pueden producir PCT en situaciones de infección bacteriana y sepsis, incluso en pacientes tiroidectomizados, y sus niveles tienen relación con la carga bacteriana (concentración de endotoxina). Se ha considerado que las citoquinas y las endotoxinas liberadas en los procesos bacterianos inhiben el paso final de PCT a calcitonina, hecho que origina que esta aumente específicamente<sup>51</sup>. En la *tabla 4* se muestran distintos puntos de corte para los métodos sensibles cuantitativos y las situaciones donde estos se deben corregir. Se debe recordar que en muchos SUH y otros dispositivos asistenciales de urgencias se utilizan técnicas semicuantitativas que asignan los valores en intervalos (<0,5, 0,5-2, 2-10 y >10 ng/ml de PCT). Si este es el método disponible, también resulta útil, pues tiene gran capacidad diagnóstica y pronóstica para sepsis, SG y SS, bacteriemia, mala evolución clínica y otras funciones<sup>44,46,82</sup>. En trabajos recientes, Oh et al.<sup>82</sup> y Julián et al.<sup>46</sup> confirmaron la utilidad de la PCT semicuantitativa que ofrece una sensibilidad y una especificidad mayores del 90% con PCT >2 ng/ml y un ABC de 0,916 (IC 95%: 0,83-0,96) para distinguir sepsis, SG y SS de SRIS no infeccioso, y si PCT >10 ng/ml con sensibilidad del 98% y especificidad del 87%. De especial interés para los clínicos resulta definir el porcentaje de variación entre 2 mediciones de PCT que nos pueda indicar con seguridad la progresión de la respuesta inflamatoria y la infección, así como un valor numérico fijo comparativo entre 2 mediciones que nos señale que realmente existe evolución en la situación clínica (favorable o no). Estos son, por un lado, el aclaramiento de PCT (30-50% de ascenso o descenso son muy significativos de progresión o resolución, y si estos son del 100% alcanzan una probabilidad del 99%)<sup>15,50,55</sup> y, por otro lado, el valor de referencia de cambio clínico (VRC), estimado en 0,45 ng/ml<sup>54,55</sup>, que evita la variabilidad interpersonal y los posibles errores de laboratorio con las

técnicas cuantitativas. De forma que si se encuentra una variación entre 2 mediciones de PCT mayor al VRC, siempre habrá que considerar una evolución clínica (mejoría o empeoramiento). Suberviola et al.<sup>50</sup> demostraron que la determinación seriada de PCT predecía mejor que una determinación única el pronóstico en los pacientes con SS, de forma que el aclaramiento del 70% a las 48-72 h discriminaba la supervivencia hospitalaria con sensibilidad del 94,7% y especificidad del 53%. A la PCT se le han reconocido todas las funciones y utilidades enumeradas en la *tabla 1*, y dada su particular cinética (elevación precoz a las 4-6 h, pico máximo a las 12 h, vida media 20-36 h) resulta muy útil para tomar decisiones de cribado en la atención al paciente sospechoso de padecer una infección bacteriana<sup>15,17</sup>. Un aspecto muy interesante de este BMRIel es que su capacidad diagnóstica y predictiva se mantiene en caso de enfermos con insuficiencia renal<sup>94</sup>, cirrosis<sup>96</sup>, oncohematológicos y neutropénicos<sup>97-99</sup>, ancianos<sup>100-103</sup> o con enfermedades autoinmunes o reumatológicas<sup>104,105</sup>.

#### Proteína C reactiva vs procalcitonina

Se trata de la comparación entre 2 BMRIel más estudiada, evaluada y validada en centenares de estudios<sup>34,37,38,43,46,49,58-63</sup> y revisiones<sup>44,45,47,64-66</sup>, por lo que se constituye en una clara referencia cuando se comparan distintos BMRIel<sup>17,18,20</sup>, pero pocas veces orientada a los SUH<sup>18</sup>. Simon et al.<sup>44</sup> elaboraron un metaanálisis clásico de 22 estudios y 1.386 pacientes para evaluar la PCR y la PCT. Seguidamente publicaron una fe de erratas<sup>45</sup> sobre el mismo que cambió datos del texto y del abstract (probablemente los más difundidos de su manuscrito que no han sido corregidos por otros autores), pero no así las conclusiones y la discusión, donde la PCT se muestra claramente superior a la PCR (*tabla 5*) para distinguir infección bacteriana tanto de otras causas de respuesta inflamatoria como de infección vírica. Otras revisiones más recientes<sup>47,64,65</sup> han confirmado estas conclusiones respecto a la

**Tabla 5**

Comparación de la proteína C reactiva frente a procalcitonina

	Diagnóstico de IB frente a otras causas de RI no infecciosas		Diagnóstico de IB frente a IV	
	S	E	S	E
PCR	78%	60%	73%	81%
	IC 95%: 70-85%	IC 95%: 38-79%	IC 95%: 62-82%	IC 95%: 55-93%
PCT	85%	83%	82%	88%
	IC 95%: 76-91%	IC 95%: 68-92%	IC 95%: 65-92%	IC 95%: 50-98%

E: especificidad; IB: infección bacteriana; IC: intervalo de confianza; IV: infección viral; RI: respuesta inflamatoria; S: sensibilidad.

Adaptada de Simon et al.<sup>45</sup>. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2005;40:1386-8.

**Tabla 6**

Recomendaciones de actuación en los pacientes con sospecha de infección bacteriana con repercusión sistémica y/o bacteriemia en los servicios de urgencias

	Valores de procalcitonina cuantitativa (ng/ml) <sup>a</sup>		
	< 0,5 ng/ml <sup>b</sup> Bajo riesgo de bacteriemia, de gravedad y de evolución a SG-SS	0,5-1 ng/ml <sup>b</sup> Bajo riesgo de gravedad y evolución a SG-SS	> 1 ng/ml <sup>b</sup> Riesgo de bacteriemia, gravedad y evolución a SG-SS
Situación clínica	Actuación inicial recomendada en urgencias		
Sin criterios de sepsis (SRIS más infección)	-No HC -Valorar individualmente necesidad de AB e ingreso según diagnóstico	-Valorar individualmente HC -Valorar ingreso en observación o UCE de urgencias	Sí → HC, AB e ingreso en observación o UCE de urgencias para monitorización clínica
Criterios de sepsis	Valorar individualmente HC, necesidad de AB e ingreso	Sí → HC, AB e ingreso en observación o UCE de urgencias para monitorización clínica	Sí → HC, AB e ingreso hospitalario para monitorización clínica y tratamiento
Sepsis grave	Sí → HC, AB e ingreso en UCI (o planta según evolución y disponibilidad)	Sí → HC, AB e ingreso en UCI (o planta según evolución y disponibilidad)	Sí → HC, AB e ingreso en UCI (o planta según evolución y disponibilidad)
Shock séptico	Sí → HC, AB e ingreso en UCI inmediatos	Sí → HC, AB e ingreso en UCI inmediatos	Sí → HC, AB e ingreso en UCI inmediatos
	<i>Considerar:</i> -Posible infección localizada -Valorar e interpretar toma previa de AB (72 h) -Si clínica reciente (<6 h): valorar repetir PCT a las 6-12 o 24 h en observación o ingresado según situación clínica	<i>Considerar:</i> -Seriar PCT, si se incrementa >30% del inicial o equivalente a VRC: considerar causa bacteriana con riesgo -Descartar falsos positivos (situaciones explicadas en el texto y en la <a href="#">tabla 3</a> )	<i>Considerar:</i> -Si PCT > 10 ng/ml existe más de 95-98% de probabilidad de bacteriemia y evolución a SG-SS (y gran riesgo mortalidad); valorar ingreso en UCI

AB: antibiótico; HC: hemocultivos; PCT: procalcitonina; SG: sepsis grave; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SS: shock séptico; UCE: unidad de corta estancia; UCI: unidad de cuidados intensivos; VRC: valor de referencia del cambio clínico (0,45 ng/ml).

Adaptada de las referencias 45,46,86,87,92.

<sup>a</sup> En caso de utilizar PCT con valoración semicuantitativa los intervalos serán ajustados (<0,5; 0,5-2 y >2 ng/ml).

<sup>b</sup> Independientemente del valor de PCT: si lactato > 2-2,5 mmol/l indica gravedad (investigar causas infecciosas y no infecciosas); si lactato > 4 mmol/l indica alta probabilidad de muerte (actuar como etiología bacteriana con riesgo hasta confirmar o descartar). Ambas situaciones (unidas a las recomendaciones de la PCT) nos obligan a estrecha vigilancia clínica y seriación de los niveles de lactato.

superioridad de la capacidad diagnóstica de la PCT para sospechar infección bacteriana, sepsis, SG y SS. Aunque alguna revisión sistemática (Tang et al.<sup>66</sup>) minimiza el valor de PCT, y no la recomendaría de rutina, esta se basa en pacientes de 18 estudios de los cuales solo 3 (440 pacientes en total) proceden del SUH, por lo que estas limitaciones no permiten sacar conclusiones definitivas. Otro metaanálisis sobre 25 estudios y 2.966 pacientes de otro tipo (politraumatizados y posquirúrgicos) elaborado por Uzzan et al.<sup>154</sup> obtuvo para la PCT una OR de 15,7 (IC 95%: 9,1-27,1) frente a la de PCR de 5,4 (IC 95%: 3,2-9,2),  $p < 0,0001$ , y también encontraron diferencias significativas con superioridad de la PCT entre las infecciones bacterianas y las infecciones víricas. En este sentido, un estudio español<sup>46</sup> en 300 pacientes con SRIS de causa no infecciosa, 100 con sepsis y 30 con SG y SS, demostró que la elevación de la PCT es más sensible y específica que la PCR. Este artículo concluyó que si la PCT es > 2 ng/ml se debería ingresar al paciente, obtener hemocultivos y administrar AB de forma inmediata. Esto es debido a que cuando la PCR > 60 mg/l y la PCT > 2 ng/ml la probabilidad de sepsis es > 90%, y cuando la PCR > 90 mg/l y la PCT > 10 ng/ml esta se eleva a más del 98%. Además, cuando la PCT es superior a 2 ng/ml se asocia significativamente ( $p < 0,05$ ) con mayor gravedad clínica (SG-SS), mayor mortalidad a los 30 días (21% vs 8%), mayor tasa de ingresos (88% vs 36%), mayor estancia hospitalaria (8,5 vs 5,5 días) y mayor tasa de bacteriemia comprobada (20% vs 2%).

### Utilidades particulares de los biomarcadores de infección

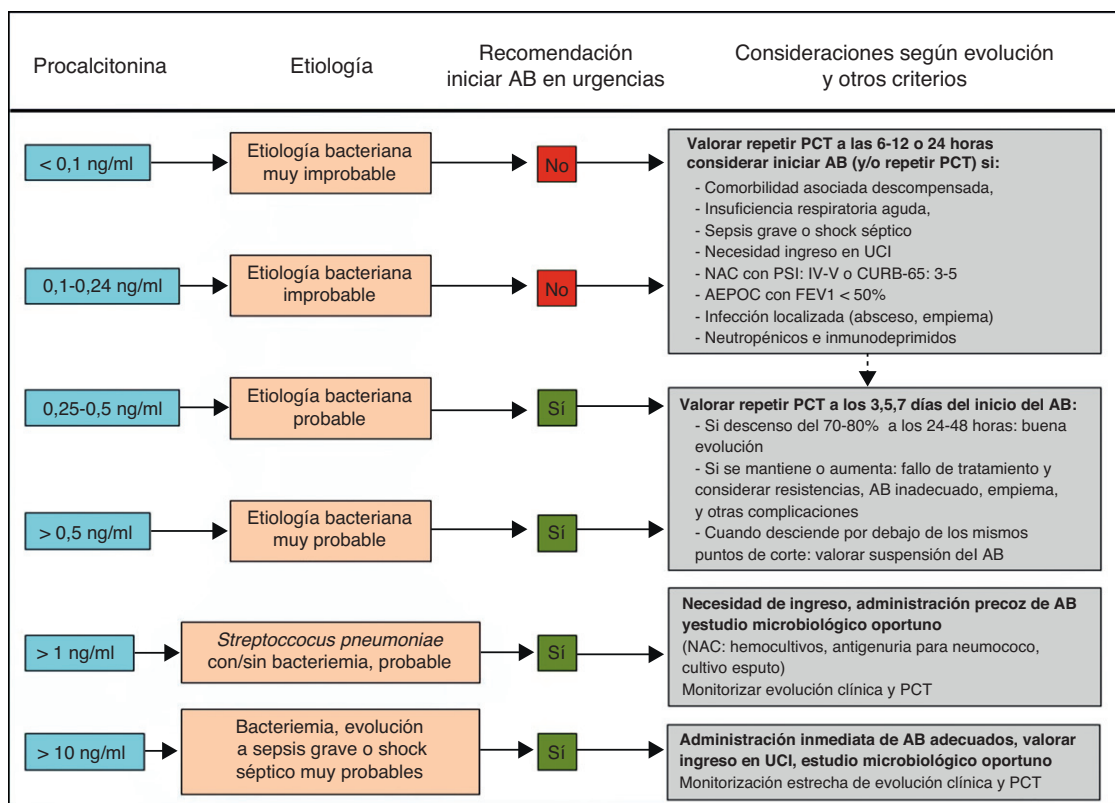
#### Predicción de bacteriemia

En la valoración del paciente con una infección es muy importante la sospecha y la detección de bacteriemia, ya que esta tiene un significado diagnóstico, pronóstico y obliga a cambiar algunas de las decisiones más importantes (alta-ingreso, extraer hemocultivos, administrar AB adecuado y precoz, etc.).<sup>2,155</sup> Por ello, encontrar un modelo predictivo de bacteriemia útil y aplicable en los SUH que evite altas improcedentes e ingresos innecesarios<sup>156</sup>, y sus consecuencias, se ha convertido en el objetivo de muchos

autores que combinan distintas variables clínicas, epidemiológicas y analíticas entre las que se incluyen los BMRlel, ya que aumentan significativamente el poder predictivo de dichos modelos<sup>85-93</sup>. La propuesta de Tudela et al.<sup>86</sup>, que relacionó variables clínicas, analíticas y el índice de comorbilidad de Charlson, consiguió un VPN > 95% (IC 95%: 90,8-97,6) con una PCT > 0,4 ng/ml y un índice de Charlson  $\geq 2$ , lo que la convierte en una opción muy interesante. Otros autores han realizado estudios en la misma línea incluso con puntos de corte muy bajos (PCT de 0,147 ng/ml con VPN del 98%)<sup>89</sup>. Caterino et al.<sup>100</sup> llegaron a reducir (para los mayores de 65 años) el punto de corte a 0,2 ng/ml con VPN 97% (IC 95%: 92-100). En cualquier caso, ante los distintos modelos, la duda lógica surge al establecer el punto de corte de la PCT > 0,4 ng/ml, como se establece en algunos modelos, o con PCT > 1 o 2 ng/ml, como recomiendan otros autores<sup>87,93</sup>. Por otro lado, se comprobó que al añadir la situación clínica (sepsis, SG o SS) y la PCT al modelo predictivo clásico de Shapiro et al.<sup>28</sup> en el SUH, también se mejoró la predicción de bacteriemia (con PCT > 2 ng/ml predice peor evolución clínica y probabilidad del 20% de bacteriemia). En otro estudio sobre 984 pacientes en urgencias con sospecha de bacteriemia se encontró el 1% de hemocultivos positivos cuando la PCT era < 0,5 ng/ml, el 8% si PCT era 0,5-2 ng/ml, el 20% si > 2 ng/ml y el 46% cuando era > 10 ng/ml. Y también se encontraron diferencias significativas relacionando la existencia de bacteriemia con la situación clínica, de forma que los pacientes con sepsis tuvieron el 13% de bacteriemia confirmada, con SG el 28% y con SS el 38%, lo que demostró la relación entre bacteriemia, los niveles de PCT > 0,5 ng/ml y la situación clínica (sepsis, SG o SS)<sup>46,57,89</sup>. A partir de todo lo comentado proponemos unas recomendaciones de actuación ante los pacientes con sospecha de infección bacteriana grave y/o bacteriemia para los SUH ([tabla 6](#)).

#### Como guía de administración de la terapia antibiótica

Distintos estudios han demostrado las ventajas del tratamiento guiado por la PCT a la hora de evitar la prescripción innecesaria de AB en procesos donde existe la duda de que la etiología sea



**Figura 2.** Algoritmo de recomendaciones guiadas por PCT en infecciones respiratorias del tracto inferior en los servicios de urgencias hospitalarios. AEPOC: agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AB: antibiótico/s; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCT: procalcitonina; PSI: *Pneumonia Severity Index*; UCI: unidad de cuidados intensivos. Adaptada de las referencias 71–73,81.

bacteriana y para reducir la duración del tratamiento cuando este puede ser excesivo<sup>69-81</sup>. De esta forma, la estrategia terapéutica basada en la PCT podría reducir el uso de los AB sin empeorar la supervivencia y lograr una disminución de las resistencias, los costes y los posibles efectos adversos en los pacientes<sup>71,76,157-159</sup>. Los 2 campos de acción más estudiados para estas indicaciones son los pacientes críticos con sepsis<sup>74-76</sup> y las infecciones respiratorias bajas (fundamentalmente la NAC<sup>73,77-79,81</sup> y la agudización de la EPOC<sup>80</sup>). Una PCT <0,25 ng/ml desaconsejaría la administración inicial de AB ante la baja probabilidad de etiología bacteriana o recomendaría su supresión ante la aparente resolución del cuadro en pacientes con NAC<sup>70-72</sup>. En el caso de pacientes críticos de vigilancia intensiva el punto de corte de PCT para estas decisiones sería de 0,5 ng/ml. Con estas guías se ha podido reducir el tiempo de tratamiento de la NAC y en pacientes con sepsis<sup>69-71</sup>. En un novedoso estudio con pacientes críticos (307 con tratamiento guiado por PCT y 311 sin PCT<sup>76</sup>) se observó una diferencia de duración de tratamiento con AB en la UCI de 14,3 ± 9,1 días a 11,6 ± 8,2 días cuando se realizaba este con la guía de la PCT,  $p < 0,0001$ . A partir de distintas revisiones recientes<sup>71-73,81</sup> proponemos un algoritmo de actuación ante las infecciones respiratorias bajas guiadas por la PCT (fig. 2).

#### En la neumonía adquirida en la comunidad

Últimamente se han publicado numerosos estudios y recomendaciones en relación a la utilidad de los BMRIel en la NAC<sup>153,160,161</sup> que han incluido, entre otros, a la PCR, la IL-6, la IL-8, la proendotelina-1, la coceptina, el dímero D, la proANP, el sTREM-1, etc. Pero entre ellos destacan la MRproADM<sup>126-131</sup>, con resultados comparables a las escalas pronósticas de gravedad (EPG) en cuanto a la estimación de mortalidad a los 28-30, 90, 180 y 365 días, y la

PCT, muy sensible y específica para predecir infección bacteriana en la NAC<sup>153,158</sup>, su evolución clínica (a SG-SS)<sup>162</sup>, la posibilidad de bacteriemia<sup>163</sup>, la mortalidad, para poder orientar hacia el patógeno causante de la NAC<sup>83,122,123</sup> (según punto de corte elegido) y para servir de guía de inicio, duración y fracaso del tratamiento AB<sup>71-73,81</sup>. Las últimas guías de práctica clínica publicadas de NAC de distintas sociedades incorporan los BMRIel como criterios adicionales a considerar con mayor o menor intensidad<sup>164-167</sup>. En cuanto a la orientación etiológica se encuentra mayor inflamación sistémica y niveles más elevados de BMRIel en las NAC con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* que progresan a SG o SS. Este patógeno hay que sospecharlo como causante de la NAC si la PCT es > 2 ng/ml, y en esta situación habría que cubrir empíricamente la posibilidad de una NAC bacteriémica<sup>83,122,123,168</sup>.

Respecto a la valoración pronóstica de la NAC, la combinación de los BM (PCR, MRproADM o PCT) con las EPG ha demostrado aumentar la capacidad predictiva de estas, por lo que si están disponibles en los SUH podrían mejorar la adecuación de los ingresos en la NAC<sup>161,169-172</sup>. Menéndez et al.<sup>172</sup> demostraron que al añadir la PCR (> 25 mg/ml) y/o la PCT (> 0,5 ng/ml) como BMRIel al PSI (0,81; IC 95%: 0,75-0,87) o al CURB65 (0,82; IC 95%: 0,76-0,89) se incrementaba el valor predictivo de estas EPG, y esta mejora era aún mayor cuando se combinaban ambos BM con una EPG (PSI + PCR + PCT [0,85; IC 95%: 0,79-0,91]) o ambas EPG con un BM (PSI + CURB65 + PCR [0,88; IC 95%: 0,83-0,93]). Por su parte, Krüger et al.<sup>126</sup> encontraron que la MRproADM con un punto de corte de 0,95 nmol/l (menor que otros autores) y la PCT (> 0,48 ng/ml), junto con las EPG y el buen uso del juicio o experiencia del clínico, se convertían en el mejor modelo predictivo de mortalidad a los 28 y 180 días.

Recientemente, Albrich et al.<sup>129</sup> dieron a conocer los resultados de la EPG conocida como CURB65A (que añadía la MRproADM



**Tabla 7**  
Capacidad predictiva de mortalidad de los biomarcadores en la NAC

	30 días ROC-ABC (IC 95%)	1 año ROC-ABC (IC 95%)
MRproADM	0,85 (0,80-0,90)	0,80 (0,73-0,86)
PSI	0,85 (0,80-0,90)	0,79 (0,71-0,85)
PSI + MRproADM	0,91 (0,86-0,94)	0,82 (0,75-0,88)
CURB65	0,85 (0,79-0,89)	0,82 (0,75-0,88)
CURB65 + MRproADM	0,90 (0,85-0,93)	0,87 (0,80-0,92)

MRproADM: región medial de la proadrenomedulina; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PSI: *Pneumonia Severity Index*; ROC-ABC: *Receiver Operating Characteristic*-área bajo la curva.

PCT en el análisis ROC para mortalidad a corto y largo plazo con  $p < 0,0001$ .

Adaptada de Bello et al.<sup>130</sup>.

al CURB65) que establecía 3 grupos de riesgo: clase I (CURB65 0-1 y MRproADM  $\leq 0,75$  nmol/l) con riesgo bajo de mortalidad y de desarrollo de episodios adversos (0,65 y 3,9%, respectivamente) donde se recomendaba el alta; clase II (CURB65 2 y MRproADM  $\leq 1,5$  nmol/l o CURB65 0-1 y MRproADM  $\leq 0,75$ -1,5 nmol/l) con riesgo moderado (2,6% de riesgo de mortalidad y 8,6% de riesgo de episodios adversos) donde se indicaba el ingreso en la unidad de corta estancia (UCE)-observación del SUH; clase III: riesgo alto (MRproADM  $> 1,5$  nmol/l con cualquier CURB65) en el que se recomendaba la hospitalización. Bello et al.<sup>130</sup>, en un estudio prospectivo de cohortes de 228 pacientes con NAC también consiguieron aumentar significativamente el poder predictivo a corto y a largo plazo de las EPG PSI y CURB65 (tabla 7).

La combinación de los BMRIel con las EPG se considera la asociación con mayor poder predictivo, pero no se debe olvidar el considerar si el paciente ha recibido tratamiento AB previamente, ya que esta situación altera la interpretación y el valor predictivo tanto de las EPG como de los BM. En este sentido, Krüger et al.<sup>149</sup> concluían su estudio afirmando que los niveles de PCT, PCR y leucocitos son predictores de mortalidad a los 28 días en pacientes sin tratamiento AB previo, pero no si el paciente lo estaba recibiendo en las 72 h anteriores.

#### En otros procesos infecciosos

##### Meningitis agudas

El punto de corte de la PCT para distinguir una meningitis bacteriana aguda (MBA) de una vírica (MVA) es muy variable según los distintos autores (de 0,2 a 5 ng/ml con sensibilidad y especificidad mayores del 90%)<sup>173-178</sup>. Algunos señalan valores entre 0,2-0,5 ng/ml de PCT como los óptimos para el diagnóstico de sospecha<sup>173,175</sup>, con especificidad y VPN del 90%. Otros, como Ray et al.<sup>174</sup>, aplicando un valor de 2,13 ng/ml de PCT consiguieron una sensibilidad del 87%, una especificidad del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 99%. También cuando la PCT es  $> 2$  ng/ml ( $p < 0,05$ ) se pueden distinguir una MBA (por *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*) de una MVA<sup>176,177</sup>, e incluso cuando la PCT es superior a 10 ng/ml en estos pacientes sugiere con gran probabilidad la existencia de bacteriemia y una evolución clínica a SG-SS y su ingreso en la UCI, como han demostrado otros estudios<sup>176</sup>. A la vista de estos resultados, siempre se debería considerar una MBA en los SUH cuando la PCT inicial sea  $> 0,25$  ng/ml y así obtener las pruebas microbiológicas pertinentes<sup>179</sup> y administrar la cobertura AB adecuada de forma inmediata<sup>2</sup>.

##### Infecciones del tracto urinario

El interés en estos procesos se ha centrado en distinguir las infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas de los casos de pielonefritis agudas (PNA) y sepsis de origen urológico<sup>46,93</sup>. Van Nieuwkoop et al.<sup>180</sup>, en un estudio de 581 pacientes adultos encontraron que para distinguir una ITU no complicada de una PNA con

una PCT  $> 0,25$  ng/ml se obtenía una sensibilidad del 95% (IC 95%: 0,89-0,98) y una especificidad del 50% (IC 95%: 0,46-0,55), por lo que una PCT  $> 0,25$  ng/ml debe hacer sospechar PNA, y valores  $> 1$ -2 ng/ml, bacteriemia y sepsis urológica<sup>46,93</sup>.

#### Perspectivas de futuro

Junto con los nuevos BMRIel que se están evaluando, en la actualidad se estudia con interés por distintos grupos la relación entre los niveles de BMRIel con la carga bacteriana y la concentración de endotoxina, con el objeto de poder poner en marcha terapias neutralizantes de las mismas de forma precoz y así poder modular la respuesta inflamatoria y mitigar la amplificación de la señal de los mediadores implicados en la cascada inflamatoria. En esta línea iría el uso de eritoran tetrasódico para bloquear el reconocimiento de los patógenos en la unión de los *toll-like receptors* específicos (TLR-4) con la endotoxina a nivel extracelular, los anticuerpos anti-PCT que disminuyen la toxicidad de la misma y la multiplicación de la respuesta, o los dispositivos adsorbentes de endotoxina (cartuchos de polimixina B para hemoperfusión extracorpórea capaces de adsorber la endotoxina circulante en pacientes con SG por gramnegativos)<sup>181</sup>. Se busca un punto de corte de PCT que sirva de indicación para poner en marcha estas terapias.

#### Recomendaciones y conclusiones

Las manifestaciones clínicas de los procesos infecciosos son a menudo inespecíficas y variables (especialmente en el anciano o inmunodeprimido), lo que dificulta el reconocimiento precoz de estas enfermedades y situaciones. Como herramientas de ayuda los BMRIel son capaces de mejorar el manejo de los pacientes con infección en urgencias al proporcionar una información adicional a la valoración clínica y a las exploraciones habituales y así ser capaces de aumentar en su conjunto la capacidad diagnóstica y pronóstica. El BMRIel nunca puede sustituir a la valoración clínica ni al estudio microbiológico oportuno. El objetivo en pacientes leves será asegurar el diagnóstico (buscando la máxima sensibilidad y el VPP para que «no se escape ninguno»). En los pacientes graves (SG-SS o con sospecha de bacteriemia) se buscará el punto de corte y el BMRIel que consiga más especificidad y VPN, para poder descartar con la mayor seguridad estas posibilidades.

Dentro de los clásicos BMRIel, los más representativos son la PCT, la PCR y el lactato. Aunque no existe el BMRIel perfecto, la PCT se muestra como el más sensible y adecuado, gracias a su particular cinética tanto para una determinación aislada inicial como para su seriación en el SUH, para descubrir al paciente con infección dentro de los que se presentan con fiebre y/o un SRIS, y el más óptimo para el diagnóstico precoz de infección bacteriana, para la valoración de la gravedad (sospecha de bacteriemia y SG-SS) y de la predicción de mortalidad. Junto a ello, su disponibilidad en muchos SUH, la rapidez y la facilidad de su técnica y la gran experiencia acumulada la sitúan como el BMRIel de referencia. El lactato, marcador de hipoperfusión tisular y elemento clave en el manejo de la SG-SS, ha demostrado su magnífica capacidad predictiva de mortalidad, lo que añadido a su fácil y rápida obtención y a su bajo coste hacen que se mantenga intacta su importancia y utilidad para los SUH como recomiendan los expertos y todas las guías relevantes. Entre los «nuevos» BMRIel y como probable complemento futuro en distintos procesos y situaciones para la capacidad diagnóstica de infección bacteriana de la PCT se sitúa la MRproADM con el mejor rendimiento pronóstico de mortalidad demostrado. Por estas razones, los autores proponen unas recomendaciones prácticas para la utilización de los BMRIel en los SUH (tabla 8). Otro aspecto fundamental a considerar siempre es el relacionado con la relación

**Tabla 8**  
Recomendaciones prácticas del uso de BMRIel en los SUH

¿Cuál?	¿Cuándo?	¿Cómo?
Lactato	Determinación a su llegada al SUH: pacientes con SG o SS o sospecha de bacteriemia Seriación a las 8-12 y 24 h para comprobar el aclaramiento en pacientes en observación con lactato inicial > 2 mmol/l con SG	Muestra venosa inicial a la llegada al SU Si lactato > 2,5 mmol/l obtener muestra arterial
PCT	Determinación inicial en: Pacientes con sepsis grave y shock séptico o sospecha de bacteriemia Pacientes con criterios de sepsis con NAC, meningitis aguda o ITU Pacientes inmunodeprimidos, ancianos o con Índice de Charlson $\geq 2$ Seriación a las 8-12 y 24 h para comprobar el aumento o disminución de > 0,45 ng/ml (VRC) y estimar la resolución, estabilización o progresión de la respuesta inflamatoria e infección	Preferiblemente muestra cuantitativa. En su defecto, semicuantitativa
PCR	En caso de no disponer de PCT en: Pacientes con sepsis grave y shock séptico o sospecha de bacteriemia	Muestra cuantitativa
MRproADM	Como complemento a la PCT y escalas pronósticas de gravedad en: Pacientes con sepsis grave, shock séptico o NAC que presentan comorbilidad respiratoria o cardiovascular	Muestra cuantitativa

BMRIel: biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección; ITU: infecciones del tracto urinario; MRproADM: región medial de la proadrenomedulina; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; SG: sepsis grave; SS: shock séptico; SU: servicio de urgencias; SUH: servicio de urgencias hospitalario; VRC: valor de referencia de cambio clínico.

coste-beneficio y la conveniencia de que los SUH puedan disponer de los BMRIel. A nuestro juicio, y siempre que exista una de las indicaciones comentadas, el precio de una determinación de lactato en la gasometría venosa (1-2 €), de PCR (3-4 €), PCT (8-10 €) o en los casos seleccionados de MRproADM (12 €) (medias de los precios de compra comunicados en nuestros centros hospitalarios) no debería ser un obstáculo para su disponibilidad en el SUH, donde una visita al mismo se valora en 228 € y las decisiones de tratamientos AB inadecuados, ingresos improcedentes o altas inapropiadas pueden suponer miles de euros al sistema y un peor pronóstico vital para el enfermo.

Además de la situación clínica, de las características y de la edad del paciente, del foco o tipo de infección y de microorganismo, del punto de corte adoptado (y por consiguiente una determinada sensibilidad, especificidad, VPP y VPN), se debe tener en cuenta si el enfermo ha tomado AB durante las 72 h previas y el tiempo de evolución desde el inicio de la sintomatología y posible agresión bacteriana. El futuro próximo, que ya es realidad clínica en algunos centros, pasará por disponer de un panel de BMRIel y la clave estará en saber elegir y combinar, entre ellos y con las escalas y modelos pronósticos, los que nos puedan hacer mejorar el manejo del enfermo con infección grave.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de Urgencias. *Emergencias*. 2000;12:80-9.
- González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.01.025>.
- Pines JM. Timing of antibiotics for acute, severe infections. *Emerg Med Clin North Am*. 2008;26:245-57.

- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589-96.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
- León C, García-Castrillo L, Moya M, Artigas A, Borges M, Candel FJ, et al. Documento de consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. *Med Intensiva*. 2007;31:375-87.
- Talan DA, Moran GJ, Abrahamian FM. Severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22:1-31.
- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007;35:1284-9.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Chest*. 1992;101:1644-55.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8.
- Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Laín N, Esteban J. Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave, pero sin olvidar los viejos retos: detección y manejo precoz de los pacientes. *Med Intensiva*. 2011;35:588-90.
- De Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo JA, González-Ramallo VJ, Pastor L, Muñoz J. Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. *Am J Emerg Med*. 2006;24:553-9.
- Jiménez Fábrega X, Espila Etxeberria JL, Gallardo Meno J. Códigos de activación: pasado, presente y futuro en España. *Emergencias*. 2011;23:311-8.
- Candel FJ, Martínez-Sagasti F, Matesanz M, González de Castillo J, Ortuño F, Martín FJ, et al. Detección y manejo inicial del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en las urgencias de medicina. *Análisis de 24 horas en un hospital general*. *An Med Interna (Madrid)*. 2008;25:205-8.
- Martínez-Sagasti F, Candel FJ. Utilidad de biomarcadores en la infección en urgencias. En: González del Castillo J, Candel González FJ, Julián-Jiménez A, editores. *Manejo de Infecciones en Urgencias*. 2.ª ed. Madrid: Grupo SANED; 2012. p. 21-6.
- Beceiro A, Tomás M, Bou G. Resistencia a los antimicrobianos y virulencia, ¿una asociación beneficiosa para el mundo microbiano? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:492-9.
- Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? *Emergencias*. 2012;24:343-5.
- Tudela P, Prat C, Lacombe A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:33-7.
- Lacombe A, Prat C, Ausina V. Relevancia de los marcadores de inflamación en el diagnóstico, pronóstico y nuevas formas de tratamiento de las enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:263-5.
- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*. 2010;14:R15.
- Biomarkers Definitions Working Group (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:89-95.
- Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;115:949-52.
- Latham K, Gray A. El objetivo de las 4 horas (4-hour target) en los servicios de urgencias del National Health Service: un comentario crítico. *Emergencias*. 2012;24:69-72.
- US National Library of Medicine. National Institutes of Health. PubMed [consultado 18 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Mitaka C. Clinical laboratory differentiation on infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta*. 2005;351:17-29.
- Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem*. 2008;15:581-7.
- Martí L, Moreno A, Filella X, Marín JL, Almela M, Benito N, et al. Valor de las citosinas proinflamatorias como factor de predicción de sepsis y mortalidad en el anciano con fiebre. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:361-6.
- Julián A, Salcedo R, Moreno S. Síndromes de sepsis. En: Moya Mir MS, Piñera Salmerón P, Mariné Blanco M, editores. *Tratado de Medicina de Urgencias*. Madrid: Ergon; 2011. p. 985-1000.
- Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, Johnson DH, Johnson S, MacArthur RD, et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')<sub>2</sub> fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med*. 2004;32:2173-82.
- Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MR. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg*. 1994;81:1306-8.
- Prat C, Sancho JM, Domínguez J, Xicoy B, Giménez M, Ferra C, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:1752-61.
- El Maghraby SM, Moneer MM, Ismail MM, Shalaby LM, El Mahallawy HA. The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:131-6.

33. Fujishima S, Sasaki J, Shinozawa Y, Takuma K, Kimura H, Suzuki M, et al. Serum MIP-1 alpha and IL-8 in septic patients. *Intensive Care Med.* 1996;22:1169-75.
34. Heper Y, Akalin EH, Mistik R, Akgoz S, Tore O, Goral G, et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:481-91.
35. Wang CH, Gee MJ, Yang C, Su YC. A new model for outcome prediction in intra-abdominal sepsis by the linear discriminant function analysis of IL-6 and IL-10 at different heart rates. *J Surg Res.* 2006;132:46-51.
36. Marchant A, Alegre ML, Hakim A, Pierard G, Marecaux G, Friedman G, et al. Clinical and biological significance of interleukin-10 plasma levels in patients with septic shock. *J Clin Immunol.* 1995;15:266-73.
37. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care.* 2007;11:R38.
38. Meynarr IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P. In critically ill patients, serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, IL-6, or LBP. *Crit Care Res Pract.* 2011;2011:594645.
39. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem.* 2003;49:60-8.
40. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection.* 2008;36:213-9.
41. Couto RC, Barbosa JA, Pedrosa TM, Biscione FM. C-reactive protein-guided approach may shorten length of antimicrobial treatment of culture-proven late-onset sepsis: an intervention study. *Braz J Infect Dis.* 2007;11:240-5.
42. Seller-Perez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebrón-Gallardo M, Toro-Peinado I, Martín-Hita L, Porras-Ballesteros JA. Valor de la determinación de la proteína C reactiva como marcador pronóstico y de infección en pacientes críticos. *Med Clin (Barc).* 2005;125:761-5.
43. Tudela P, Prat C, Lacombe A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias.* 2012;24:348-56.
44. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:206-17.
45. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:206-17. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2005;40:1386-8.
46. Julián A, Palomo MJ, Ortiz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias.* 2009;21:23-7.
47. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorts FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin.* 2006;22:503-19.
48. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Bacteremia prediction in emergency medical admissions: role of C reactive protein. *J Clin Pathol.* 2005;58:352-6.
49. Chalupa P, Beran O, Herwald H, Kasprkova N, Holub M. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections. *Infection.* 2011;39:411-7.
50. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. *Med Intensiva.* 2012;36:177-84.
51. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005;135:451-60.
52. Plebani M, Lippi G. Biological variation and reference change values: an essential piece of the puzzle of laboratory testing. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50:189-90.
53. Fraser CG, Lippi G, Plebani M. Reference change values. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50:963-4.
54. Barassi A, Pallotti F, Melzi GV. Biological variation of procalcitonin in healthy individuals. *Clin Chem.* 2004;50:1878.
55. Pineda D, Rodelgo L, Cabezas A, Ramos R, Lamuña D, Julián-Jiménez A, et al. Significación clínica de la concentración de procalcitonina durante la monitorización de la sepsis. Estimación de la variabilidad biológica y del valor de referencia del cambio. *Rev Lab Clin.* 2012;5 Supl C:380.
56. Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med.* 2008;36:941-52.
57. De Kruif MD, Limper M, Gerritsen H, Spek CA, Brandjes DP, ten Cate H, et al. Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department. *Crit Care Med.* 2010;38:457-63.
58. Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care.* 2007;11:R60.
59. Indino P, Lemarchand P, Bady P, de Torrente A, Genne L, Genne D. Prospective study on procalcitonin and other systemic infection markers in patients with leukocytosis. *Int J Infect Dis.* 2008;12:319-24.
60. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:396-402.
61. Hausfater P, Garric S, Ben Ayed S, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Infect Dis.* 2002;34:895-901.
62. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med.* 2006;34:2596-602.
63. Viallon A, Guyomarc'h S, Marjollet O, Berger C, Carricajo A, Robert F, et al. Can emergency physicians identify a high mortality subgroup of patients with sepsis: role of procalcitonin. *Eur J Emerg Med.* 2008;15:26-33.
64. Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DP, van Gorp EC. The diagnostic role of procalcitonin and others biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect.* 2010;60:409-16.
65. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73:221-7.
66. Tang B, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:210-7.
67. Lee CC, Chen SY, Tsai CL, Wu SC, Chiang WC, Wang JL, et al. Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin, and C-reactive protein in patients with sepsis at the emergency department. *Shock.* 2008;29:322-7.
68. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37:96-104.
69. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections-hope for hype? *Swiss Med Wkly.* 2009;139:318-26.
70. Tang H, Huang T, Jing J, Shen H, Cui W. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection.* 2009;37:497-507.
71. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine.* 2011;9:107.
72. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 2:ii33-40.
73. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2010;14:203.
74. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:498-505.
75. Charles PE, Tinel C, Narbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and outcome. *Crit Care.* 2009;13:R38.
76. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Álvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463-74.
77. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnosis guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J.* 2007;30:556-73.
78. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised single-blinded intervention trial. *Lancet.* 2004;363:600-7.
79. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber P, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:84-93.
80. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007;131:9-19.
81. Kook JL, Chao SR, Jennifer L, Robinson PA. Impact of the use of procalcitonin assay in hospitalized adult patients with pneumonia at a community acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:424-6.
82. Oh JS, Kim S, Oh YM, Choe SM, Choe GH, Choe SP, et al. The usefulness of semiquantitative procalcitonin test kit as a guideline for starting antibiotic administration. *Am J Emerg Med.* 2009;27:859-63.
83. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Sentenac JG, Aguilar J. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:666-7.
84. Julián Jiménez A. ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? *Emergencias.* 2011;23:161-3.
85. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis.* 2002;35:156-61.
86. Tudela P, Lacombe A, Prat C, Mòdol J, Giménez M, Barallat J, et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. *Med Clin (Barc).* 2010;135:685-90.
87. Julián-Jiménez A, Laserna-Mendieta EJ, Timón-Zapata J, Cabezas-Martínez A. Importancia de la sospecha clínica y confirmación de bacteriemia en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc).* 2011;137:426-7.



88. Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee WI, Suh JT, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. *Yonsei Med J.* 2011;52:276–81.
89. Riedel S, Meléndez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol.* 2011;135:182–9.
90. Su CP, Chen TH, Chen SY, Chiang WC, Wu GH, Sun HY, et al. Predictive model for bacteremia in adult patients with blood cultures performed at the emergency department: A preliminary report. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44:449–55.
91. Peters RP, Twisk JW, van Agtmael MA, Groeneveld AB. The role of procalcitonin in a decision tree for prediction of bloodstream infection in febrile patients. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:1207–13.
92. Julián-Jiménez A, Timón-Zapata J, Laserna-Mendieta EJ, Cabezas-Martínez A. Utilidad de los hemocultivos en urgencias. *Rev Clin Esp.* 2011;211:609–10.
93. Jones AE, Fiechtel JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2007;50:34–41.
94. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschakowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med.* 2000;26:S212–6.
95. Dahaba AA, Hagara B, Fall A, Rehak PH, List WF, Metzler H. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth.* 2006;97:503–8.
96. Li CH, Yang RB, Pang JHS, Chang SS, Lin CC, Chen CH, et al. Procalcitonin as a biomarker for bacterial infections in patients with liver cirrhosis in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2011;18:122–6.
97. Aznar-Oroval E, Sánchez-Yepes M, Lorente-Alegre P, San Juan-Gadea MC, Ortiz-Muñoz B, Pérez-Ballester P, et al. Valor diagnóstico de la procalcitonina, la interleucina 8, la interleucina 6 y la proteína C reactiva en la detección de bacteriemia y fungemia en pacientes con cáncer. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:273–7.
98. Schütttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trümper L, Binder C. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis.* 2006;43:468–73.
99. Ferrá C, Lacomina A, García O, Marcos P, Domínguez J, Ribera JM. Relación entre los valores séricos de procalcitonina y las complicaciones y supervivencia de pacientes con hemopatías malignas ingresados en una unidad de vigilancia intensiva. *Med Clin (Barc).* 2012;138:385–8.
100. Caterino JM, Scheatzle MD, Forbes ML, D'Antonio JA. Bacteremic elder emergency department patients: Procalcitonin and white count. *Acad Emerg Med.* 2004;11:393–6.
101. Stuker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1392–5.
102. Lai CC, Chen SY, Wang CY, Wang JY, Su CP, Liao CH, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:518–22.
103. Martí L, Cervera C, Filalá X, Marin JL, Almela M, Gatell JM, et al. Respuesta inflamatoria en pacientes ancianos con bacteriemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:146–9.
104. Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, Nakazawa T, Hatachi S, Kageyama G, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol.* 2008;35:114–9.
105. Silva L, Barbadillo C, Fernández M, Otón T. Los otros biomarcadores. ¿Qué debe saber el reumatólogo? *Semin Fund Esp Reumatol.* 2011;12:67–72.
106. Piechota M, Banach M, Irzmański R, Barylski M, Piechota-Urbanska M, Kowalski J, et al. Plasma endothelin-1 levels in septic patients. *J Intensive Care Med.* 2007;22:232–9.
107. Schuetz P, Stolz D, Mueller B, Morgenthaler NG, Struck J, Mueller C, et al. Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2008;8:22.
108. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med.* 2004;141:9–15.
109. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Faure G, Bollaert PE, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33:792–6.
110. Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García MA, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Conteras JA, et al. Valor pronóstico de los niveles plasmáticos de sTREM-1 en pacientes con sepsis: un estudio de cohortes. *Med Intensiva.* 2010;34:231–6.
111. Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García MA, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Conteras JA, et al. Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem.* 2010;43:720–4.
112. Aalto H, Takala A, Kautiainen H, Siitonen S, Repo H. Monocyte CD14 and soluble CD14 in predicting mortality of patients with severe community acquired infection. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:596–603.
113. Cardelli P, Ferraironi M, Amodeo R, Tabacco F, De Blasi RA, Nicoletti M, et al. Evaluation of neutrophil CD64 expression and procalcitonin as useful markers in early diagnosis of sepsis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2008;21:43–9.
114. Hoffmann J. Neutrophil CD64: a diagnostic marker for infection and sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47:903–16.
115. Marco-Schulke CM, Sánchez-Casado M, Hortigüela-Martín VA, Quintana-Díaz M, Rodríguez-Villar S, Pérez-Pedrero MJ, et al. Trombocitopenia grave al ingreso en una unidad de cuidados intensivos en pacientes con disfunción multiorgánica. *Med Intensiva.* 2012;36:185–92.
116. Kinasevitz GT, Yan SB, Basson B, Comp P, Russell JA, Cariou A, et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism. *Crit Care.* 2004;8:R82–90.
117. Zakariah AN, Cozzi SM, van Nuffelen M, Clausi CM, Pradier O, Vincent JL. Combination of biphasic transmittance waveform with blood procalcitonin levels for diagnosis of sepsis in acutely ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36:1507–12.
118. Schneider CP, Angele MK, Hartl WH. Activated partial thromboplastin time waveform analysis as specific sepsis marker in cardiopulmonary bypass surgery. *Crit Care.* 2010;14:R104.
119. Pettit V, Pentti J, Pettit M, Takkunen O, Jousela I. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30:271–5.
120. Heuer JG, Sharma GR, Gerlitz B, Zhang T, Bailey DL, Ding C, et al. Evaluation of protein C and other biomarkers as predictors of mortality in a rat cecal ligation and puncture model of sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32:1570–8.
121. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tscopoulos A, Gentina T, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34:532–7.
122. Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SS, Leung W, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;59:131–6.
123. Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallares A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect.* 2006;52:169–77.
124. Jiang W, Jiang HF, Cai DY, Pan CS, Qi YF, Pang YZ, et al. Relationship between contents of adrenomedullin and distributions of neutral endopeptidase in blood and tissues of rats in septic shock. *Regul Pept.* 2004;118:199–208.
125. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth A, Bergmann A, Muller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care.* 2005;9:R816–24.
126. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttrop N, Welte T, and the German Competence Network for the Study of Community Acquired Pneumonia (CAPNETZ) Study Group. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short and long-term survival in community-acquired pneumonia. Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1426–34.
127. Herrero P, Fernández D, Gil JJ, Prieto B, Vázquez J, Miguel D, et al. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias.* 2012;24:357–65.
128. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2009;136:823–31.
129. Albrich WC, Dusemund F, Rüegger K, Christ-Crain M, Zimmerli W, Bregenzer A, et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-T) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: Derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis.* 2011;11:1–12.
130. Bello S, Laserra AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA, Vera E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J.* 2012;39:1144–55.
131. Prat C, Lacomina A, Domínguez J, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Andreo F, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia. *J Infect.* 2007;55:400–7.
132. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJ. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2008;12:R11.
133. Uusitalo-Seppälä R, Peuravuori H, Koskinen P, Vahlberg T, Rintala EM. Role of plasma bactericidal/permeability-increasing protein group IIA phospholipase A(2), C-reactive protein, and white blood cell count in the early detection of severe sepsis in the emergency department. *Scand J Infect Dis.* 2012;44:697–704.
134. Del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Gaieski DF, Goyal M, et al. Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med.* 2010;17:260–8.
135. Green JP, Berger T, Garg N, Shapiro NI. Serum lactate is a better predictor of short-term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. *Ann Emerg Med.* 2011;57:291–5.
136. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2011;19:74.
137. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med.* 2005;45:524–8.
138. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 2009;37:1670–7.
139. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1637–42.

140. Trzeziak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med.* 2007;33:970-7.
141. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med.* 2007;33:1892-9.
142. Shapiro NI, Fisher C, Donnino M, Cataldo L, Tang A, Trzeciak S, et al. The feasibility and accuracy of point-of-care lactate measurement in emergency department patients with suspected infection. *J Emerg Med.* 2010;39:89-94.
143. Cardinal PA, Olano E, Acosta C, Bertullo H, Albornoz H, Bagnulo H. Valor pronóstico del aclaramiento del lactato en las primeras 6 horas de evolución en medicina intensiva. *Med Intensiva.* 2009;33:166-70.
144. Gallagher EJ, Rodríguez K, Touger M. Agreement between peripheral venous and arterial lactate levels. *Ann Emerg Med.* 1997;29:479-83.
145. Younger JG, Falk JL, Rothrock SG. Relationship between arterial and peripheral venous lactate levels. *Acad Emerg Med.* 1996;3:730-4.
146. Gressner OA, Koch A, Sanson E, Trautwein C, Tacke F. High C5a levels are associated with increased mortality in sepsis patients no enhancing effect by actin-free Gc-globulin. *Clin Biochem.* 2008;41:974-80.
147. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C. Circulating complement (C3 and C4) for differentiation of SIRS from sepsis. *Adv Ther.* 2006;23:893-901.
148. Flores CR. La saturación de los servicios de urgencias: una llamada a la unidad. *Emergencias.* 2011;23:59-64.
149. Krüger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Marre R, Suttrop N, et al. Assessment of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia — Influence of antimicrobial pre-treatment. Results from the German competence network CAPNETZ. *Clinica Chimica Acta.* 2010;411:1929-34.
150. Meisner M. Procalcitonin. Experience with a new diagnostic tool for bacterial infection and systemic inflammation. *J Lab Med.* 1999;23:263-72.
151. Knapp S, Gibot S, de Vos A, Versteeg HH, Colonna M, van der Poll T. Cutting edge: expression patterns of surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in human endotoxemia. *J Immunol.* 2004;173:7131-4.
152. Morgenthau NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem.* 2005;51:1823-9.
153. Julián-Jiménez A, González-Castillo J, Candel González FJ. ¿Cuándo, dónde y cómo ingresar al paciente con neumonía adquirida en la comunidad? *Rev Clin Esp.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2012.02.006>.
154. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006;34:1996-2003.
155. Cisneros JM, Cobo J, Pujol M, Rodríguez J, Salavert M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:111-30.
156. Parra P, Curbelo JJ, Gullón A, Ruiz-Giménez N, Suárez C, Del Arco C. Mortalidad precoz en un hospital terciario: análisis de la calidad asistencial. *Emergencias.* 2007;25:430-6.
157. Tomás S, Chánovas M, Roqueta F, Toranzo T. La seguridad del paciente en urgencias y emergencias: balance de cuatro años del Programa SEMES Seguridad Paciente. *Emergencias.* 2012;24:225-33.
158. Fowler CL. Procalcitonin for triage of patients with respiratory tract symptoms: a case study in the trial design process for approval of a new diagnostic test for lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52:S351-6.
159. Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:S346-50.
160. Lacombe A, Rodríguez N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Andreo F, Ramírez A, et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:825-33.
161. Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6:203-14.
162. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2008;52:48-58.
163. Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest.* 2010;138:121-9.
164. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17 Suppl 6:1-24.
165. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2010;46:543-58.
166. Julián-Jiménez A, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya MS, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. *Monografías de Emergencias.* 2009;3:1-21.
167. Waterer GW, Rello J, Wunderink RG. Management of community-acquired pneumonia in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:157-64.
168. Vail GM, Xie YJ, Haney DJ, Barnes CJ. Biomarkers of thrombosis, fibrinolysis, and inflammation in patients with severe sepsis due to community-acquired pneumonia with and without *Streptococcus pneumoniae*. *Infection.* 2009;37:358-64.
169. Julián-Jiménez A, Palomo de los Reyes MJ, Laín-Terés N, Esteban-Martín J. ¿Es posible mejorar la decisión de ingreso en el hospital en la neumonía adquirida en la comunidad? *Rev Clin Esp.* 2012;212:52-3.
170. Juan A, Jacob J, Llopis F, Gómez-Vaquero C, Ferré C, Pérez-Mas JR, et al. Análisis de la seguridad y la eficacia de la unidad de corta estancia en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Emergencias.* 2011;23:175-82.
171. Aujesky D, McCausland JB, Whittle J, Scott D, Yealy DM, Fine MJ. Reasons why Emergency Department providers do not rely on the Pneumonia Severity Index to determine the initial site of treatment for patients with pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2009;49:e100-8.
172. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009;64:587-91.
173. Ziai WC, Lewin III JJ. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Neurol Clin.* 2008;26:427-68.
174. Ray P, Baradou-Accosi G, Viallon A, Boutoille D, Arthaud M, Trystam D, et al. Accuracy of cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis in case of negative gram-stained smear. *Am J Emerg Med.* 2007;25:179-84.
175. Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1313-6.
176. Julián-Jiménez A, Flores M, Palomo MJ, Brea S. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en las meningitis agudas en urgencias. *Neurología.* 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2011.09.009>.
177. Mills GD, Lala HM, Oehley MR, Craig AB, Barrat K, Hood D, et al. Elevated procalcitonin as a diagnostic marker in meningococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:501-9.
178. Honda H, Warren DK. Central nervous system infections: meningitis and brain abscess. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23:609-23.
179. Codina MG, de Cueto M, Vicente D, Echevarría JE, Prats G. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:127-34.
180. Van Nieuwkoop C, Bonten TN, Van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Critical Care.* 2010;14:R206.
181. Candel FJ, Martínez-Sagasti F, Borges M, Maseda M, Herrera-Gutiérrez M, Garnacho-Montero J, et al. La depuración de endotoxina como tratamiento coadyuvante en la sepsis grave por microorganismos gramnegativos. *Rev Esp Quimioter.* 2010;23:115-21.

# ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad?

AGUSTÍN JULIÁN JIMÉNEZ

Secretario Científico de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES).  
Servicio de Urgencias. Hospital Virgen de la Salud. Toledo, España.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) representa la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en países occidentales y es el origen de gran parte de las sepsis (S), sepsis graves (SG) y *shock* sépticos (SS) que se atienden en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH)<sup>1</sup>. En España su incidencia está en torno a los 2-11 casos por 1.000 habitantes al año con picos de 15-35 casos/1.000 hab/año en épocas de epidemia vírica, en invierno y en los mayores de 65 años, enfermos crónicos o con hábitos tóxicos<sup>2</sup>. Con una mortalidad global del 10-14%, se constata una gran variabilidad en sus tasas de ingreso, que oscilan del 22 al 61% según centros, época del año y características de los pacientes. De éstos, el 10-20% requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), donde la mortalidad puede alcanzar el 20-50%<sup>3</sup>. Todo ello, junto con el conocimiento de que al menos el 75% de todas las NAC diagnosticadas son atendidas en los SUH, pone de manifiesto el papel transcendental del *urgenciólogo* en el manejo inicial de estos procesos que marcará, sin duda, su evolución<sup>1,4</sup>. Determinar adecuadamente la necesidad de ingreso (el cuándo) y la ubicación apropiada (el dónde) van a condicionar, por un lado, el pronóstico del paciente con NAC, y por otro, la solicitud de pruebas de laboratorio y microbiológicas, la pauta antimicrobiana, su vía de administración y duración y la intensidad de la observación clínica y del uso de recursos sanitarios<sup>5</sup>; esto es, los costes finales. Es importante remarcar que estos costes se incrementan de 8 a 25 veces en el paciente ingresado respecto al paciente con tratamiento ambulatorio<sup>3</sup>.

Por lo tanto, acertar en esta decisión tiene implicaciones para la seguridad ofrecida al paciente

y de coste-eficacia para el sistema. Además, los pacientes con NAC no graves prefieren tratarse en su domicilio, donde presentan una recuperación clínica e incorporación laboral más rápidas que los pacientes hospitalizados<sup>6</sup>. La mayoría de las escalas pronósticas de gravedad (EPG) estratifican a los pacientes en grupos de riesgo en relación con la mortalidad observada a los 30 días. En consecuencia, un objetivo irrenunciable para el *urgenciólogo* es evitar al máximo tanto los ingresos innecesarios como las altas improcedentes<sup>4</sup>. Para ello, es indispensable individualizar cada caso valorando, como una ayuda complementaria, las EPG, criterios y circunstancias adicionales (derrame pleural, cavitación, afectación multilobar, inestabilidad hemodinámica, sepsis, hiperlactacidemia) y considerar, además, los aspectos epidemiológicos y personales y los condicionamientos sociales de cada paciente (intolerancia oral, hipoxemia, soporte familiar, comorbilidades, hábitos tóxicos, alteraciones psiquiátricas, etc.)<sup>1-3,6</sup>. Sólo así puede explicarse que el 38-62% de las NAC de bajo riesgo se ingresen y que el 3-13% de las de alto riesgo se traten ambulatoriamente<sup>7</sup>.

El juicio clínico (JC) solo es impreciso e insuficiente, pero las EPG también tienen grandes limitaciones y sólo representan herramientas de ayuda junto con las Guías de Práctica Clínica (GPC). La variabilidad del JC y de las recomendaciones de las distintas GPC pueden llegar a ser desconcertantes. La escala de Fine o *Pneumonia Severity Index* (PSI)<sup>8</sup> y el CURB65<sup>9</sup> son las EPG más validadas y recomendadas, y se ha demostrado que poseen una capacidad similar para reconocer a los pacientes con riesgo de fallecer a los 30 días. Así, el PSI<sup>8</sup> recomienda tratamiento ambulatorio en los grupos I-II, observación en unidades de corta es-

**CORRESPONDENCIA:** Dr. Agustín Julián Jiménez. Servicio de Urgencias. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo. Avda. de Barber, nº 30. 45004 Toledo. E-mail: agustinj@sescam.jccm.es

**FECHA DE RECEPCIÓN:** 14-2-2011. **FECHA DE ACEPTACIÓN:** 16-2-2011.

**CONFLICTO DE INTERESES:** Ninguno

tancia (UCE) en la clase III e ingreso hospitalario en las clases IV-V. El PSI identifica bien el bajo riesgo de mortalidad en las clases I, II y III y nos ayuda a decidir "el alta", pero puede infraestimar la gravedad sobre todo en jóvenes con hipoxia y no valora criterios y circunstancias adicionales que deben ser tenidos en cuenta. De ahí que surgiera el concepto de "Fine modificado" que indicaría el ingreso en las clases de bajo riesgo (I, II y III) con insuficiencia respiratoria para salvar esta limitación<sup>1</sup>. Un dato objetivo es que el 16-27% de los pacientes ingresados en UCI tienen un PSI I, II o III<sup>10</sup>. Por su parte, el CURB65<sup>9</sup> detecta mejor a los pacientes de alto riesgo que deberían ser ingresados, pero podría sobreestimar e indicaría el ingreso en muchos de los mayores de 65 años por el criterio de la edad, que no debe ser el único indicador del ingreso en la actualidad, y tampoco valora la saturación de oxígeno o la  $\text{PaO}_2$ . Recientemente, algunos autores cuestionan la utilidad de estas escalas para los ancianos<sup>11</sup>, y algunas GPC ya recomiendan combinar la valoración de las dos escalas junto a distintos criterios adicionales (CA) que hay que ponderar como en todo paciente con una infección en urgencias, como son los biomarcadores (BM), la predicción de bacteriemia, la existencia de S, SG y SS, las circunstancias personales y el JC de un *urgenciólogo* experto<sup>1,2</sup>. Además, otros autores sitúan la edad en 75-80 años como predictor independiente de riesgo de mortalidad<sup>11,12</sup>. En los últimos años han surgido otras EPG, alguna ya validada como la propuesta por España *et al.* conocida como *Severity Community Acquired Pneumonia (SCAP)*<sup>12</sup> o "PS-CURXO80" que contiene 2 variables mayores ( $\text{pH} < 7,30$  y  $\text{PAS} < 90$  mmHg) y 6 menores (confusión;  $\text{BUN} > 30$  mg/dl;  $\text{FR} > 30$ /minuto; afectación multilobar/bilateral;  $\text{PaO}_2 < 54$  mmHg o  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$  mmHg y edad  $\geq 80$  años), que probablemente será avalada por próximas GPC ya que, además de pronosticar la mortalidad como hacen el PSI y el CURB65, predice la necesidad de la ventilación mecánica (VM) y la evolución a SS, y define una NAC como grave si presenta al menos un criterio mayor o dos menores.

Además de los factores señalados en las EPG (que confieren una valoración puntual y estática) y los dependientes del propio estado funcional del paciente, existen otros CA independientes "más dinámicos", como lo es la propia infección y la respuesta inflamatoria sistémica, que determinan el pronóstico en las primeras horas de estancia del paciente en el SUH<sup>1</sup>. La estimación de la probabilidad de bacteriemia<sup>13</sup>, la existencia de S, SG o SS como estadios de un proceso dinámico y la inclu-

sión de los BM<sup>14</sup> para colaborar en la decisión de ingreso y/o ubicación más adecuada son ya realidades en la práctica clínica y con mucha probabilidad van a estar en las nuevas GPC sobre NAC que están preparando distintas sociedades científicas. Los BM no sólo pronostican la mortalidad, también ofrecen la posibilidad de predecir bacteriemia, progresión a SG-SS e incluso sugerir una orientación etiológica<sup>14,15</sup>. Entre los BM estudiados, destacan la proadrenomedulina<sup>15</sup>, con resultados comparables a las EPG, y la procalcitonina (PCT), muy sensible y específica para predecir la evolución clínica, la posibilidad de bacteriemia, la mortalidad e incluso poder orientar hacia el patógeno causante de la NAC. La accesibilidad creciente de la PCT en muchos SUH y la rapidez y facilidad de su técnica hacen que ésta se postule como criterio añadido a las EPG para valorar la gravedad y la toma de decisiones en los SUH<sup>14,15</sup>. Y de vital importancia es identificar precozmente a los pacientes más graves y aquéllos cuyo estado puede empeorar rápidamente a fin decidir si deben ser tratados en la UCI. Un retraso en su identificación y, por consiguiente, un tratamiento y cuidados subóptimos desde la llegada del paciente al SUH y su traslado retardado a la UCI se asocian con un aumento de la mortalidad<sup>16</sup>. Si tanto el PSI como el CURB65 son útiles para valorar el riesgo de muerte, ninguna de estas EPG fue diseñada para evaluar la necesidad de ingreso en la UCI, para el cual la mayoría de las GPC<sup>1-3</sup> se basan en los criterios de la *American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA)* de 2007<sup>3</sup>.

En este contexto, buscando la optimización de los recursos y la mejora del manejo de la NAC, desde hace años se han puesto en marcha modelos de hospitalización alternativos (HA) a la hospitalización convencional (HC). En este número de EMERGENCIAS se publican dos artículos muy interesantes que confirman la eficacia y seguridad de la UCE por sí sola o integrada en un modelo multidisciplinar con altas precoces y seguimiento en hospital de día (HdD) o en hospitalización domiciliaria (HD) como alternativas a la HC para los pacientes con NAC que no precisan UCI. En el primero de ellos, Juan *et al.*<sup>17</sup> demuestran que la UCE es eficaz y segura en los pacientes con NAC, ya que logran disminuir la estancia media respecto a la HC (3,48 vs 7,89 días) sin diferencias en las tasas de reingreso y mortalidad a pesar de que la edad media es superior en los pacientes del grupo de la UCE (77,3 vs 67,9 años). Incluso, observamos que los pacientes ancianos se benefician especialmente de una estancia más ajustada que evita las complicaciones asociadas (síndrome con-



fusional, deterioro funcional, iatrogenia, infecciones nosocomiales, úlceras de decúbito, etc.). Por otro lado, el trabajo de Llorens *et al.*<sup>18</sup> nos muestran los magníficos resultados de un modelo multidisciplinar de HA (UCE de urgencias con alta y seguimiento por HdD de la unidad de enfermedades infecciosas o seguimiento a través de la HD dependiente del SUH). También los pacientes tienen mayor edad (69 vs 62,7 años) y deterioro funcional que en el grupo de HC, pero consiguen una menor estancia hospitalaria (2,5 vs 9,6 días) y una menor mortalidad a los 30 días (3,9% frente a 11,2%) independientemente del índice pronóstico de gravedad PSI o CURB65. Con todo ello, demuestran que un modelo de HA permite reducir la estancia hospitalaria con seguridad y eficacia y disminuir la mortalidad en la NAC.

La decisión final de ingreso y el lugar adecuado para hacerlo es un proceso muy complejo por la diversidad y cantidad de criterios a tener en cuenta, y es aquí donde los *urgenciólogos* demuestran su experiencia y buen hacer aportando alternativas a la HC seguras para el paciente y beneficiosas para el sistema. Por ello, los artículos de Llorens *et al.* y Juan *et al.* suponen un excelente paso adelante: la unidad de observación y la UCE del SUH, el HdD, la HD y las unidades multidisciplinarias con altas precoces ya están sustituyendo hoy en día en muchos casos a la HC. La clave ahora es seguir identificando correctamente los candidatos a HA, y los trabajos que se presentan en este número de EMERGENCIAS serán sin duda las experiencias españolas de referencia para los próximos años en la NAC.

## Bibliografía

- 1 Julián-Jiménez A, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya MS, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. Monografías de Emergencias. 2009;3:1-21.
- 2 Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2010;46:543-58.
- 3 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell D, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis. 2007;44:S27-72.
- 4 Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Laín N. ¿Es posible mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias? Arch Bronconeumol. 2010;46:445-50.
- 5 Renaud B, Santin A. El manejo en urgencias del paciente con neumonía adquirida en la comunidad. Emergencias. 2009;21:243-6.
- 6 Capelastegui A, España PP. ¿Dónde tratar a los pacientes diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad? Med Clin (Barc). 2010;135:63-4.
- 7 Aujesky D, McCausland JB, Whittle J, Scott D, Yealy DM, Fine MJ. Reasons why Emergency Department providers do not rely on the Pneumonia Severity Index to determine the initial site of treatment for patients with pneumonia. Clin Infect Dis. 2009;49:e100-108.
- 8 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336:243-50.
- 9 Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. 2003;58:377-82.
- 10 Renaud B, Coma E, Labarere J, Hayon J, Roy PM, Boureaux H, et al. Routine use of the pneumonia severity index for guiding the site-of-treatment decision of patients with pneumonia in the emergency department: a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. Clin Infect Dis. 2007;44:41-9.
- 11 Zalacain R. La escala CRB 65 en las neumonías en los pacientes ancianos. Med Clin (Barc). 2010;135:115-7.
- 12 España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:1249-56.
- 13 Falguera M, Trujillano J, Caro S, Menéndez R, Carratalá J, Ruiz-González A, et al. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2009;49:409-16.
- 14 Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Sentenac JG, Aguilar J. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28:661-7.
- 15 Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttrop N, Welte T. Cardiovascular and Inflammatory Biomarkers to Predict Short- and Long-Term Survival in Community-acquired Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:1426-34.
- 16 Renaud B, Santin A, Coma E, Camus N, Van Pelt D, Hayon J, et al. Association between timing of intensive care unit admission and outcomes for emergency department patients with community-acquired pneumonia. Crit Care Med. 2009;37:2867-74.
- 17 Juan A, Jacob J, Llopis F, Gómez-Vaquero C, Ferré C, Pérez-Mas JR, et al. Análisis de la seguridad y la eficacia de la unidad de corta estancia en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Emergencias. 2011;23:175-82.
- 18 Llorens P, Murcia-Zaragoza J, Sánchez-Paya J, Laghzaoui F, Reus S, Carratalá-Perales JM, et al. Evaluación de un modelo de atención coordinada entre alternativas a la hospitalización convencional en la neumonía adquirida en la comunidad. Emergencias. 2011;23:167-74.





# Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden sernos útiles?

AGUSTÍN JULIÁN-JIMÉNEZ

Secretario Científico de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES),  
Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España.

El 10% de las asistencias en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) está relacionado con procesos infecciosos. La importancia de administrar el antibiótico de manera precoz y de la toma inmediata de otras decisiones diagnóstico-terapéuticas (pruebas complementarias, obtener hemocultivos y muestras microbiológicas, intensidad del soporte hemodinámico, necesidad de ingreso, etc.) repercute directamente en la supervivencia de los enfermos con infección bacteriana (IB) grave: sepsis (S), sepsis grave (SG) y *shock* séptico (SS). El SUH representa el eslabón clave donde se realiza la sospecha y el diagnóstico y se inicia el tratamiento, lo que determinará la evolución y el pronóstico en función de la rapidez de esta actuación<sup>1</sup>. La definición de S es sencilla: presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en un paciente con infección. Pero las manifestaciones clínicas de los procesos infecciosos son a menudo inespecíficas y variables (especialmente en el paciente anciano o inmunodeprimido). Además, los 4 signos del SRIS, aunque muy sensibles, son poco específicos<sup>2</sup>. Los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRIel) se han posicionado como herramientas de gran ayuda para el *urgenciólogo* a la hora de tomar decisiones vitales en el SUH<sup>1,3</sup>. Ya en la conferencia de expertos en sepsis del año 2001, conscientes de la dificultad para reconocer y distinguir por los signos y síntomas al paciente con S del SRIS no infeccioso, se estableció la importancia de los biomarcadores, en concreto la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT), en el reconocimiento precoz del paciente con infección grave (SG-SS), en la valoración del grado de respuesta inflamatoria y en la estratificación del riesgo de los pacientes de acuerdo con el sistema PIRO (Pre-

disposición, Infección causal, Respuesta a la infección valorada por lactato y biomarcadores y disfunción de Órganos)<sup>2</sup>.

Se define como biomarcador aquella molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico y que sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento<sup>4,5</sup>. El biomarcador debe proporcionar información adicional a la que se obtiene con los datos clínicos del paciente y ayudar a la hora de tomar decisiones urgentes en los SUH. Al BMRIel ideal, que no existe, se le reconoce y exige la capacidad para: 1) establecer un diagnóstico precoz (incluso antes que se manifiesten los signos y síntomas de una infección grave como hipotensión, hiperlactacidemia, disfunción de órganos), por lo tanto, aumentará la seguridad y acortará el tiempo del diagnóstico clínico que permite el inicio de las medidas precozmente<sup>4,5</sup>; 2) cuantificar la gravedad y estratificar el riesgo, identificar a los pacientes con infección grave (S-SG-SS) con la máxima sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP) y descartar los casos con riesgo de mala evolución (como en el caso de bacteriemia) con la mayor especificidad y valor predictivo negativo (VPN)<sup>3,4</sup>. 3) Monitorizar la respuesta al tratamiento y la evolución de la IB, de forma que sirva de guía para la terapia antibiótica<sup>1,6</sup>. La Tabla 1 recoge algunas de las utilidades más importantes de los BMRIel para los SUH.

Más de 170 BMRIel han sido utilizados, pero ninguno tiene la sensibilidad y especificidad suficientes para ser empleado de forma rutinaria en todos los enfermos. Los puntos de corte se establecen para cada biomarcador que dependen del grado de seguridad, VPP o VPN que queramos

**CORRESPONDENCIA:** Agustín Julián Jiménez. Servicio de Urgencias. Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo. Avda. de Barber, 30. 45004 Toledo, España. E-mail: agustinj@sescam.jccm.es

**FECHA DE RECEPCIÓN:** 1-6-2012. **FECHA DE ACEPTACIÓN:** 3-6-2012.

**CONFLICTO DE INTERESES:** Ninguno

**Tabla 1.** Principales utilidades reconocidas de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección\*

- Distinción entre SRIS no infeccioso y S.
- Distinción entre infección bacteriana y viral.
- Distinción entre infección bacteriana focal o localizada y sistémica.
- Detección precoz del paciente con infección grave: S, SG, SS.
- Predicción de bacteriemia e indicación de hemocultivos y otras pruebas microbiológicas.
- Estratificación del riesgo de mala evolución, progresión a SG-SS y mortalidad a 7, 30, 90 y 180 días.
- Decisión de alta o ingreso (observación, UCE o planta).
- Detección de subgrupos de pacientes con indicación de ingreso en UCI al necesitar tratamientos y/o vigilancia clínica más intensivos.
- Orientación diagnóstica hacia determinados patógenos en distintas infecciones o situaciones particulares (NAC grave, meningitis, sepsis urológicas, etc.).
- Indicación de tratamiento de soporte agresivo en fases precoces de la respuesta inflamatoria antes de la aparición de determinados síntomas y signos como la hipotensión.
- Indicación de administración inmediata de antibióticos.
- Indicación y monitorización del tratamiento antibiótico, su mantenimiento, cese o cambio.
- Monitorización de la evolución del paciente y su grado de respuesta inflamatoria sistémica.
- Fiabilidad y seguridad de algunos biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (procalcitonina) en pacientes neutropénicos, inmunodeprimidos, oncohematológicos, ancianos, con insuficiencia renal o hepática.
- Seriación de los biomarcadores (6-8, 12 y 24 horas) para confirmar un diagnóstico precoz o dudoso en base a su incremento o aclaramiento según un porcentaje estimado.
- Aumento del poder predictivo de otros biomarcadores, escalas pronósticas o modelos de predicción al utilizarse en combinación entre ellos ("sinergia de los biomarcadores"), con variables clínicas o índices de comorbilidad (Charlson).
- Definición de puntos o intervalos de corte en función de la situación clínica, características del enfermo, foco o lugar de infección y de las decisiones que se necesiten tomar en el SUH según el porcentaje de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo o negativo a aplicar.

SUH: servicio de urgencias hospitalario; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; S: sepsis; SG: sepsis grave; SS: *shock* séptico; UCE: unidad de corta estancia; UCI: unidad de cuidados intensivos; NAC: neumonía adquirida en la comunidad. \*Adaptada de citas 3-8.

conseguir en relación a una determinada situación clínica (S-SG-SS), al foco de infección, a la edad y a las características del paciente. Además, se debe tener en cuenta otros factores: si el enfermo ha tomado antibióticos durante las 72 horas previas, el tiempo de evolución de la sintomatología y la propia cinética de los biomarcadores (vida media y tiempo de máximo pico de respuesta del biomarcador) que determinarán cuáles son los más útiles para los SUH<sup>4,6,7</sup>.

Dentro de los clásicos BMRIel los más representativos son la PCT, la PCR y el lactato. La PCT se muestra como el más sensible y adecuado por su expresión cinética: aumenta a las 4 horas de infección, consigue sus valores máximos a las 8 horas y su vida media es de 24 horas, lo que para una determinación aislada o su seriación en el SUH la convierten en el BMRIel más óptimo para el diagnóstico precoz de IB, la valoración de la gravedad (sospecha de bacteriemia y SG-SS) y la predicción de la evolución y la mortalidad. Por otro lado, su disponibilidad en muchos SUH, la rapidez y facilidad de su técnica y la gran experiencia acumulada la sitúan como el biomarcador de elección<sup>3,4,6-8</sup>. La PCR con sus limitaciones (como son una cinética más variable y lenta, menor sensibilidad y especificidad que la PCT para detectar IB, respuesta inflamatoria aguda y gravedad, y su gran frecuencia de falsos positivos), quedaría relegada en favor de la PCT salvo, y de forma individualizada, cuando no se pudiera disponer de ésta o para cuando se decida combinar varios biomarcadores con objeto de aumentar la precisión diag-

nóstica y pronóstica<sup>3,7</sup>. El lactato, biomarcador de hipoperfusión tisular y elemento clave en el manejo de la SG-SS ha demostrado su magnífica capacidad predictora de mortalidad, lo que añadido a su fácil, rápida obtención y su bajo coste hacen que se mantenga intacta su importancia y su utilidad para los SUH<sup>1,2</sup>.

Como nuevo BMRIel desde hace unos años se utiliza la proadrenomedulina (proADM). Dada que la medición de ADM es difícil, se utiliza la región medial de la proADM (MRproADM) que tiene más estabilidad. Su concentración aumenta en las situaciones de estrés celular y es reconocida como BMRIel y de otras enfermedades, entre las que destacan las cardiovasculares<sup>4</sup>. La MRproADM se ha mostrado superior respecto a la PCT en la capacidad predictiva de mortalidad a corto (7-30 días) y medio plazo (90-180 días)<sup>6</sup>. La neopterinina es liberada por los macrófagos durante el proceso de activación del sistema inmune y sus niveles se incrementan con más frecuencia, rapidez e intensidad en infecciones víricas<sup>6,7</sup>.

Otros muchos BMRIel entre los que se incluyen las interleucinas 1, 6 y 8, el factor de necrosis tumoral alfa, el receptor CD14, el receptor de superficie expresado en las células mieloides (sTREM-1) el endocan, las selectinas, el dímero-D, la copeptina, el óxido nítrico, fosfolipasa A2, etc., en general tienen una cinética menos favorable, no son accesibles de forma rutinaria, no han demostrado mayor utilidad en su uso en los SUH y no han sido validados para la toma de decisiones<sup>4-7</sup>.

Este número de EMERGENCIAS publica dos in-

interesantes artículos realizados en los SUH que nos confirman el valor que algunos biomarcadores añaden, como herramienta de ayuda, a la toma de decisiones urgentes y vitales para el paciente con infección grave. Por un lado, Tudela *et al*<sup>9</sup> analizan la capacidad de la PCR, la PCT, la proADM y la neopterinina para predecir gravedad, IB y bacteriemia. Una de las conclusiones más relevantes es la confirmación de que PCT y proADM (con mayor especificidad y VPN) consiguen un excelente rendimiento para descartar gravedad y probabilidad de bacteriemia, lo que influye directamente en las decisiones de alta o ingreso, en la obtención de hemocultivos y en la administración inmediata del antibiótico y paquetes de medidas de soporte en las primeras horas. Otro aspecto importante es la consideración de repetir o seriar los biomarcadores en el SUH, lo que resulta muy acertado para aumentar la validez de los resultados iniciales ya que, como la infección y la respuesta inflamatoria, la cinética de los biomarcadores es dinámica y cambiante. Por otro lado, existen algunas limitaciones del estudio que hay que valorar antes de validar sus conclusiones. Éstas son: la definición de gravedad en base a si el paciente ingresa en una unidad de cuidados intensivos (UCI), lo que es muy variable según centros y situaciones (ésta hubiese sido más objetiva de haberse ceñido a la definición de SG y SS); el criterio de inclusión de los enfermos al decidir extraer hemocultivos que depende de la valoración subjetiva de un médico (lo que puede introducir un sesgo y errores en la clasificación de los pacientes); y que no se consideró el tiempo de evolución de la clínica al llegar al SUH y si había habido tratamiento antibiótico previo, factores que pueden influir en los valores iniciales de los BM. En cualquier caso, estamos ante un trabajo del reconocido grupo del Dr. Tudela que se va a convertir en referencia para los *urgenciólogos* en el manejo de los biomarcadores en los pacientes con infección.

El segundo estudio de Herrero *et al*<sup>10</sup>, antesala de un gran trabajo multicéntrico, es un estudio piloto inédito que relaciona los niveles de la RMproADM con las características clínicas de los pacientes con disnea en urgencias, con la clasificación del Sistema de *Triage* Manchester (STM) y

con el destino final del paciente (alta o ingreso). Los niveles de RMproADM son mayores en los pacientes ingresados (1,19 vs 0,75 nmol/L;  $p = 0,001$ ) y en los clasificados con una prioridad 2 respecto a los niveles 3 y 4 del SMT (1,27 vs 0,87 nmol/L;  $p = 0,004$ ). El estudio confirma la edad superior a 70 años como un importante factor de confusión independiente, ya que los niveles de MRproADM aumentan con ella. Si bien la muestra (sólo 50 casos) y el carácter unicéntrico del estudio condicionan la significación de los resultados, éste aporta una interesante información para el manejo de los pacientes en el SUH y abre una nueva línea de investigación, de mayor interés aún si se incluyen otros BMRIel.

Aunque no existe el BMRIel perfecto, la PCT, proADM y el lactato ocupan, individualmente y en combinación o junto con las escalas pronósticas de gravedad y modelos predictivos de bacteriemia, los primeros lugares en la clasificación de los BMRIel según su utilidad. La clave está en elegir el BM útil que nos haga mejorar el manejo del enfermo con infección grave.

## Bibliografía

- 1 González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012. doi:10.1016/j.eimc.2012.01.025
- 2 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference". *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8.
- 3 Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Ortiz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias*. 2009;21:23-7.
- 4 Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*. 2010;14:R15.
- 5 Morrow DA, De Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;115:949-52.
- 6 Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:33-7.
- 7 Chalupa P, Beran O, Herwald H, Kasprkova N, Holub M. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections. *Infection*. 2011;39:411-7.
- 8 Julián-Jiménez A, Laserna-Mendieta EJ, Timón-Zapata J, Cabezas-Martínez A. Importancia de la sospecha clínica y confirmación de bacteriemia en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:426-7.
- 9 Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias*. 2012;24:348-56.
- 10 Herrero P, Fernández D, Gil JJ, Prieto B, Vázquez J, Miguel D, et al. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias*. 2012;24:357-65.



# Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias

AGUSTÍN JULIÁN JIMÉNEZ<sup>1</sup>, MARÍA JOSÉ PALOMO DE LOS REYES<sup>1</sup>, RAMÓN ORTIZ DÍAZ-MIGUEL<sup>2</sup>, ANA PEDROSA GUERRERO<sup>2</sup>, RAQUEL PAREJO MIGUEZ<sup>1</sup>, RAMÓN SALCEDO MARTÍNEZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Virgen de la Salud. Toledo, España. <sup>2</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Virgen de la Salud. Toledo, España.

## CORRESPONDENCIA:

Dr. Agustín Julián Jiménez  
Servicio de Urgencias  
Hospital Virgen de la Salud  
Avda. de Barber, 30  
45004 Toledo, España  
E-mail: agustinj@sescam.jccm.es

## FECHA DE RECEPCIÓN:

5-5-2008

## FECHA DE ACEPTACIÓN:

11-12-2008

## CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

## AGRADECIMIENTOS:

A Rafael Cuenca Boy por su ayuda en el análisis estadístico.

**Objetivos:** Analizar la utilidad de la procalcitonina (PCT) y proteína C reactiva (PCR) en situaciones de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis (S) y *shock séptico* (SS) para decidir ingreso o alta y la necesidad de administración de tratamiento antimicrobiano inmediato en urgencias (SUH).

**Método:** Estudio prospectivo descriptivo durante 14 meses de adultos diagnosticados de SIRS, S y SS donde se solicitó PCR (valor de referencia 0-8 mg/L) y PCT (valor de referencia inferior a 0,5 ng/ml) en el SUH. Se cosignaron los valores de PCT y PCR así como la recogida de muestras microbiológicas, su resultado, la administración de antibiótico, la necesidad de ingreso y la mortalidad.

**Resultados:** Se incluyeron 300 pacientes con SIRS (etiología distinta de infección), 100 con sepsis y 30 con SS. Se observaron valores significativamente superiores de PCR y PCT en la S con respecto al SIRS ( $p < 0,01$  para ambas), así como lo fueron los de la PCR en el SS con respecto a la S ( $p < 0,01$ ). Se observó una tendencia a una mayor mortalidad a los 30 días en los casos de S y SS donde no se inició fluidoterapia y antibioterapia en el SUH (mortalidad 27%) que en los que sí se inició (mortalidad 22%) ( $p = NS$ ). Los niveles de PCT superiores a 2 ng/ml y de PCR superiores a 60 mg/L se asociaron a mayores tasas de ingreso incluyendo observación y unidad de corta estancia (88% *versus* 36% para PCT,  $p < 0,001$ ; y 72% *versus* 40% para PCR,  $p < 0,01$ ), de hemocultivos positivos (20% *versus* 2% para PCT,  $p < 0,001$ ; y 16% *versus* 2% para PCR,  $p < 0,01$ ), de estancia hospitalaria (8,5 días de media *versus* 5,5 días de media para PCT,  $p < 0,01$ ; y 7 días de media *versus* 5 días de media para PCR,  $p < 0,01$ ) y de mortalidad en 30 días (21% *versus* 8% para PCT,  $p < 0,01$ ; y 16% *versus* 7% para PCR,  $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** Niveles elevados de PCR y más aún los de PCT, nos diferencian la etiología infecciosa bacteriana del resto de SIRS, así como nos indicarán la necesidad de ingreso y administración inmediata de antimicrobianos en el SUH. [Emergencias 2009;21:23-27]

**Palabras clave:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Sepsis. *Shock séptico*. Procalcitonina. Proteína C reactiva. Urgencias.

## Introducción

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) es una situación clínica de respuesta inflamatoria general ante una agresión, ya sea por una infección, cirugía, traumatismo, quemaduras u otras situaciones médicas. Su detección precoz y el inicio de medidas de soporte permiten reducir la morbi-mortalidad de estos pacientes. Cuando la causa del SIRS es una infección se denomina sepsis (S), y entendemos por *shock séptico* (SS) la hipotensión inducida por S que persiste tras la repo-

sición de líquidos y causa hipoperfusión y disfunción de órganos.

El 10,4% de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) son diagnosticados de una infección<sup>1,2</sup>, de ellos el 5-10% cumplen criterios de S<sup>3,4</sup> y de éstos el 5-15% evolucionarán a SS<sup>2</sup>. La mortalidad del SS llega al 55-70%, y los factores más determinantes son el retraso en la administración del antimicrobiano y de la fluidoterapia<sup>2,5</sup>. En el SS, el retraso del antibiótico desde el inicio de la hipotensión incrementará la mortalidad: si se retrasa en 0-59 minutos au-

menta un 17-22% y, si se retrasa en 9-12 horas, un 75%. Pero, para administrar fluidoterapia y antimicrobianos precozmente, antes es imprescindible reconocer a los pacientes con S.

La proteína C reactiva (PCR) tiene una sensibilidad del 78% y una especificidad del 60% para diferenciar infecciones bacterianas de otras causas de SIRS, mientras que los respectivos valores para la procalcitonina (PCT) son del 85% y del 83%. Una PCR superior a 20 mg/L y una PCT superior a 2 ng/ml sugieren una infección grave y/o bacteriana en lugar de una causa viral o enfermedad inflamatoria. Si la PCR es inferior a 8 mg/L y la PCT inferior a 0,5 ng/ml, la probabilidad de bacteriemia-sepsis es de menos del 2%. De ambas, la PCT se considera un marcador más específico y precoz<sup>2,7</sup>. El objetivo del estudio será analizar la utilidad de PCR y PCT en situaciones de SIRS, S y SS, para distinguirlos y ayudarnos a decidir el ingreso o alta del paciente y necesidad de administración del antimicrobiano inmediato en SUH.

## Método

Nuestro SUH cubre una población de 410.000 habitantes y atiende diariamente a 430 pacientes, de los cuales un 11,8% son diagnosticados de infección<sup>8</sup>. Durante 14 meses (de 1/1/2006 a 28/2/2007) se incluyeron prospectivamente a todos los pacientes mayores de 14 años que cumplían los criterios de SIRS, S y SS según las definiciones aceptadas internacionalmente<sup>3,4</sup>. La inclusión se realizó todos los días consecutivos que los autores estuvieron de guardia hasta completar el tamaño muestral requerido (SIRS = 300, S = 100 y SS = 30). Se excluyeron los pacientes de pediatría y ginecología-obstetricia. De ellos, se registró presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, leucocitos y valores plasmáticos de PCR y PCT. Los valores de normalidad de nuestro laboratorio son de 0-8 mg/L para la PCR y de menos de 0,5 ng/ml para la PCT. La PCR se determinó por método cuantitativo absoluto por inmunoensayo enzimático con una sensibilidad de 1 mg/L (Slides VITROS CRP de bioquímica®), mientras que la PCT se realizó por método inmunocromatográfico PCTq (B.R.A.H.M.S-PCT-Q®) que permite una valoración semicuantitativa con niveles de corte en ng/ml (< 0,5; 0,5-2; 2-5; 5-10; > 10). Posteriormente se revisaron las historias clínicas durante 3 meses y se confirmó el diagnóstico y los resultados de microbiología.

Se realizó un análisis descriptivo empleando valores absolutos, proporciones, medias y desviaciones estándar. Para el estudio estadístico se utili-

zó el programa SPSS (v.11). Para el análisis comparativo se empleó la t de Student para las variables cuantitativas y la prueba de  $\chi^2$  corregida por Yates para las proporciones (considerando diferencia significativa  $p < 0,01$ ). Para la realización de las gráficas en relación con PCT, estadísticamente hablando, se reconvirtió esta variable discreta en continua tomando el valor medio de clase en las categorías inferiores y los valores inmediatamente inferior (0,4 ng/ml) y superior (10,1 ng/ml) para las categorías extremas.

## Resultados

De los 430 pacientes incluidos en el estudio, 252 (58%) eran varones y 178 (42%) mujeres; respecto al grupo erario, el 25,5% tenían entre 15 y 40 años; el 31,4% entre 41 y 65 años y el 43,1% más de 65 años. De los 130 pacientes con S o SS, el 76% tenía alguna/s patología/s de base: 25 hipertensión arterial, 22 diabetes, 18 cardiopatía, 17 neumopatía, 13 inmunodepresión farmacológica y/o esteroidea, 11 neoplasia, 9 insuficiencia renal, 7 hepatopatía y 5 enfermedad neurológica. En la Tabla 1 se muestran los diagnósticos y etiología del SIRS, S y SS de los pacientes incluidos en el estudio.

En la Figura 1 se representan las medias $\pm$ DE de PCR y PCT para los pacientes, y se observaron incrementos significativos tanto en la S con respecto al SIRS ( $p < 0,01$  para ambos) como en el SS con respecto a la S en el caso de la PCR ( $p < 0,01$ ). En la Figura 2 podemos apreciar la dispersión de los valores de PCT en las situaciones clínicas analizadas.

En 64 de los 100 pacientes con S se obtuvieron muestras microbiológicas (consistieron en hemocultivos, urocultivos, antígenos en orina y/o líquido ascítico, pleural o cefalorraquídeo) y 22 (34%) fueron positivas, mientras que se obtuvieron en 25 (83%) de los pacientes con SS y 13 (52%) fueron positivas. Se observó una relación entre una PCT superior a 2 ng/ml y la positividad en estas muestras microbiológicas ( $p < 0,01$ ). En la Tabla 2 se muestra la relación entre algunos diagnósticos microbiológicos y los valores de PCT, donde con el mismo diagnóstico se observan niveles más altos de PCT cuando existe bacteriemia (hemocultivos positivos) y/o existe SS.

En urgencias se inició fluidoterapia y antibioterapia en el 25% y 46% de las S, respectivamente, y en el 43,3% y 50% en los SS. Se observó una tendencia no significativa a una mayor mortalidad en los casos de S y SS donde no se inició fluidoterapia y antibioterapia en urgencias (mortalidad 27%) que en los que sí se inició (mortalidad 22%) ( $p = \text{NS}$ ).



**Tabla 1.** Diagnósticos de los pacientes incluidos en el estudio

	Etiología y diagnósticos principales	Nº pacientes	%
<b>SRIS</b> <b>n = 300</b>	Cardiorrespiratorio (TEP, dolor torácico, IC-EAP)	76	25,3
	Génito-uritarios (cólico renal, escroto agudo)	34	11,3
	Traumatismos y heridas (politrauma, TCE, trauma torácico)	31	10,3
	Digestivo (dolor abdominal, pancreatitis, isquemia mesentérica)	28	9,3
	Reacción alérgica-anafilaxia	27	9
	Intoxicaciones agudas (alcohol, cocaína, otros tóxicos)	21	7
	Neurología (ACVA, crisis comicial)	17	5,6
	Dermatológicos (quemaduras, herpes zóster, otros)	15	5
	Otras	51	17
<b>Sepsis</b> <b>n=100</b>	Vías respiratorias bajas (neumonía, AEPOC)	36	36
	Tracto urinario (PNA, prostatitis)	32	32
	Intraabdominal (colecistitis, peritonitis, diarrea infecciosa)	12	12
	Vías respiratorias altas (sinusitis, faringoamigdalitis)	5	5
	Síndrome febril sin foco inicial	5	5
	Piel y partes blandas (celulitis)	4	4
	Sistema nervioso central (meningitis)	2	2
	Viriasis	2	2
	Otras	2	2
<b>Shock séptico</b> <b>n = 30</b>	Vías respiratorias bajas (neumonía)	10	33,3
	Tracto urinario (PNA)	6	20
	Intraabdominal (colecistitis, peritonitis)	5	16,6
	Sin foco inicial determinado	4	13,3
	Sistema nervioso central (meningoencefalitis)	3	10
	Piel-partes blandas (fascitis necrotizante, gangrena)	2	6,6

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TEP: tromboembolismo pulmonar; IC: insuficiencia cardíaca; EAP: edema agudo pulmón; TCE: traumatismo craneoencefálico; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; AEPOC: agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PNA: pielonefritis aguda.

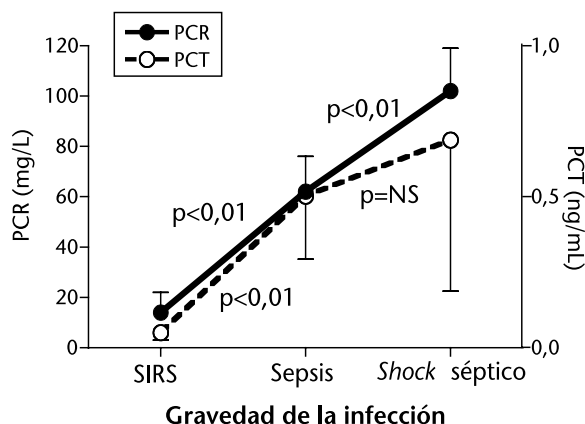
Los niveles de PCT superiores a 2 ng/ml y de PCR superiores a 60 mg/L se asociaron a mayores tasas de ingreso incluyendo observación y unidad de corta estancia (88% *versus* 36% para PCT,  $p < 0,001$ ; y 72% *versus* 40% para PCR,  $p < 0,01$ ), de hemocultivos positivos (20% *versus* 2% para PCT,  $p < 0,001$ ; y 16% *versus* 2% para PCR,  $p < 0,01$ ), de estancia hospitalaria (8,5 días de media *versus* 5,5 días de media para PCT,  $p < 0,01$ ; y 7 días de media *versus* 5 días de me-

dia para PCR,  $p < 0,01$ ) y de mortalidad en 30 días (21% *versus* 8% para PCT,  $p < 0,01$ ; y 16% *versus* 7% para PCR,  $p < 0,01$ ).

Además, de los 21 pacientes con PCT superior a 10 ng/ml, el 100% ingresaron, en 14 de ellos (66,6%) se consiguió un diagnóstico microbiológico, la estancia media hospitalaria fue 7 días superior que en los ingresados con S y 11 días más que los ingresados por SIRS, y la mortalidad a los 30 días fue del 52,3%.

## Discusión

Aunque no se registraron los días de evolución de sintomatología en el momento de extracción de PCR y PCT ni si los pacientes estaban recibiendo antibiótico, y ambos hechos suponen una cierta limitación, creemos que nuestro estudio refleja el escenario real en urgencias de los pacientes con SIRS donde la sospecha etiológica y el tratamiento inmediato disminuyen su morbilidad. Tanto la PCR como la PCT han resultado útiles para diferenciar a los pacientes con SIRS que tienen un origen infeccioso de otras causas del mismo<sup>6,7,11</sup>. Cuanto mayores son sus valores, sobre todo si la PCR es superior a 60 mg/L y fundamentalmente si PCT es superior a 2 ng/ml, más sensibles y específicas resultan para diferenciar S y SS de origen



**Figura 1.** Valores de la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) en la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), la sepsis y el shock séptico.



**Tabla 2.** Correlación entre algunos diagnósticos microbiológicos y niveles de la procalcitonina (PCT)

	Diagnóstico clínico	Nº pacientes total	Pacientes según niveles de PCT (ng/ml)				
			< 0,5	0,5-2	2-5	5-10	> 10
<b>Pacientes con sepsis</b>	NAC por <i>Streptococcus pneumoniae</i> con H+	3	—	—	—	2	1
	NAC por <i>Streptococcus pneumoniae</i> con H-	5	—	—	3	2	—
	NAC por <i>M. pneumoniae</i> o <i>C. pneumoniae</i>	3	—	3	—	—	—
	ITU por <i>E. coli</i> con H+	2	—	—	1	1	—
	ITU por <i>E. coli</i> con H-	4	—	1	3	—	—
	Meningitis bacteriana por <i>N. meningitidis</i> H+	1	—	—	—	—	1
<b>Pacientes con shock séptico</b>	NAC por <i>Streptococcus pneumoniae</i> con H+	3	—	—	—	—	3
	NAC por <i>Streptococcus pneumoniae</i> con H-	3	—	—	—	1	2
	ITU por <i>E. coli</i> con H+	3	—	—	—	1	2
	ITU por <i>E. coli</i> con H-	1	—	—	—	—	1
	Meningitis bacteriana por <i>N. meningitidis</i> H+	1	—	—	—	—	1

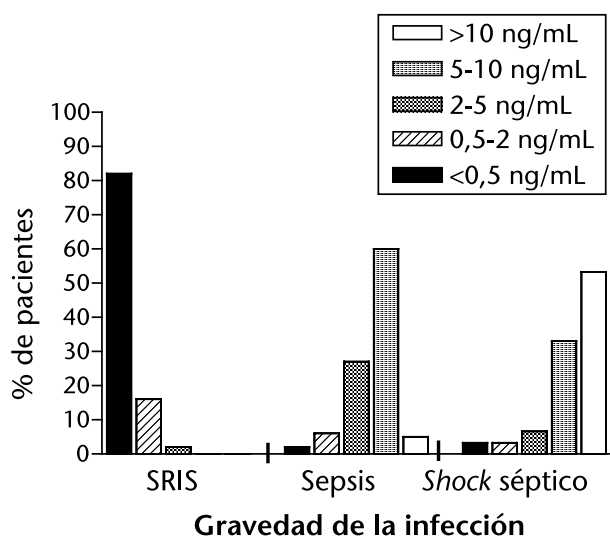
NAC: neumonía adquirida en la comunidad; ITU: infección tracto urinario; H+: hemocultivo positivo; H-: hemocultivo negativo. Diagnóstico de NAC: por antigenuria, cultivo esputo, serología; Diagnóstico de ITU: urocultivo; Diagnóstico de meningitis: cultivo de líquido cefalorraquídeo.

bacteriano<sup>6,7</sup>. Los resultados de nuestro estudio son resultados comparables a los comunicados por otros autores<sup>6,7</sup>, si bien existen metaanálisis y revisiones que incluyen un gran número de pacientes que ponen en duda esta utilidad<sup>12,13</sup>. Resulta muy llamativo que ni en la mitad de las S y SS se inicie la administración de fluidoterapia y antimicrobiano en SUH, lo que implica mayor mortalidad de estos pacientes y nos debe hacer reflexionar y así cambiar esta realidad.

También creemos importante destacar que en la S y el SS se solicitan más pruebas microbiológicas, y éstas tienen una mayor proporción de positivos, como reflejan otros estudios similares al nuestro<sup>7,14,15</sup>. Cuando se sospecha S o SS en el

SUH, y además la PCT es superior a 2 ng/ml, los cultivos tienen aún una mayor proporción de positivities y permiten identificar el germen causante, hecho aún más evidente si cabe si la PCT es superior a 10 ng/ml. Así, pues, creemos que la utilidad de la determinación de PCT es evidente en el SUH, y que la rapidez y sencillez de su análisis hacen factible su generalización en los SUH. Sin embargo son precisos estudios con métodos cuantitativos de PCT y que consideren la administración de antibióticos previos y el tiempo de sintomatología hasta la determinación de PCR y PCT que confirmen los resultados obtenidos. Además, con un número mayor de pacientes quizás resultase significativa la correlación entre los diagnósticos clínicos, la existencia o no de bacteriemia, el microorganismo aislado y la situación de S o SS como sugiere nuestro estudio.

Entretanto, creemos que globalmente, basándonos tanto en nuestros datos como en la experiencia recogida en la literatura, podemos considerar que, en situaciones de SRIS, la PCR es un marcador de inflamación sistémica si es superior a 20-40 mg/L, y que si es superior a 60 mg/L obliga a descartar S. Por otro lado, si la PCT es superior a 2 ng/ml obliga a descartar S, si es superior a 5 ng/ml indica que la probabilidad de S y/o SS es superior al 94% y se asocia, sobre todo si es superior a 10 ng/ml, con una mayor tasa de bacteriemia y mortalidad, lo que cambia el pronóstico, manejo y elección del tratamiento (como en el caso de la neumonía adquirida en la comunidad) y predicen una mayor estancia hospitalaria y mortalidad. Si la PCR es superior a 90 mg/L y PCT es mayor de 2 ng/ml obligan a considerar S con una probabilidad superior al 90% e indicarán la necesidad de ingreso (al menos en una sala de observación).



**Figura 2.** Valores semicuantitativos de la procalcitonina según situaciones clínicas. SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

## Bibliografía

- Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de urgencias. *Emergencias* 2000;12:80-9.
- García-Castrillo Riesgo L, León Gil C, Moya Mir MS, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. La sepsis grave en los servicios de urgencias hospitalarios. Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinar de la sepsis grave. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). *Emergencias* 2007;19:151-63.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. *Chest* 1992;101:1644-55.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference". *Intensive Care Med* 2003;29:530-8.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
- Matesanz M, Candel FJ. Proteína C Reactiva. Procalcitonina. En: Moya Mir, editor. Guía de exploraciones complementarias en urgencias. Madrid: Adalia farma; 2007:51-4.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
- Labra González R, Sánchez Maganto E, Salas Cabañas M, Díaz Sotero MA, Palomo de los Reyes MJ, Julián Jiménez A. Epidemiología de las infecciones en el Servicio de Urgencias. En: libro extraordinario del XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Madrid: Saned; 2007. p. 50-51.
- Candel FJ, Martínez-Sagasti F, Matesanz M, González del Castillo J, Ortuño F, Martín FJ, et al. Detección y manejo inicial del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en las urgencias de medicina interna. Análisis de 24 horas en un hospital general. *An Med Interna (Madrid)* 2008;25:205-8.
- Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 200;26(Supl. 1):S64-S74.
- Guíamarells-Bourboulis E, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Koratzanis G, Thomopoulos G, et al. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patients? *Intensive Care Med* 2002;28:1351-98.
- Stucker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1392-5.
- Tang B, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients. A systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7.
- Masiá M, Gutiérrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005;128:2223-9.
- Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escriban T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 2005;33:257-63.

## Utility of procalcitonin and C-reactive protein in the septic patient in the emergency department

Julián Jiménez A, Palomo de los Reyes MJ, Ortiz Díaz-Miguel R, Pedrosa Guerrero A, Parejo Miguez R, Salcedo Martínez R

**Objective:** To analyze the utility of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as criteria for admission or discharge, or to indicate the need for immediate antimicrobial treatment in the emergency department in patients with a systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, or septic shock.

**Materials and method:** This was a prospective study with a duration of 14 months, performed in adults with SIRS, sepsis, or septic shock. CRP (normal value, 0-8 mg/mL) and PCT (normal value, 0.5 ng/mL) were requested in the emergency department. Records were kept of the PCT and CRP values, microbiological samples collected and their results, antibiotic administration, need for admission, and mortality.

**Results:** There were 300 patients with SIRS of noninfectious etiology, 100 with sepsis, and 20 with septic shock. Significantly higher CRP and PCT values were found in sepsis than in SIRS ( $P<.01$  for both comparisons), and CRP values were higher in septic shock than in sepsis ( $P<.01$ ). There was a nonsignificant trend towards a higher 30-day mortality rate in patients with sepsis and septic shock in whom intravenous fluids and antibiotic therapy were not started in the emergency room (27% mortality) compared with those in whom this treatment was started (22%). PCT levels over 2 ng/mL and CRP levels over 60 mg/L were associated with higher rates of admission, including to the observation ward and short-stay unit, (elevated PCT in 88% of admissions vs 36% of discharges,  $P<.001$ ; elevated CRP, 72% vs 40%,  $P<.01$ ), with positive blood cultures (PCT, 20% vs 2%,  $P<.001$ ; CRP, 16% vs 2%,  $P<.01$ ), length of hospital stay (PCT, 8.5 d vs 5.5 d,  $P<.01$ ; CRP, 7 d vs 5 d,  $P<.01$ ), and 30-day mortality (PCT, 21% vs 8%,  $P<.01$ ; CRP, 16% vs 7%,  $P<.01$ ).

**Conclusions:** Elevated CRP levels and, in particular, elevated PCT levels can be used to differentiate between SIRS of bacterial or other etiology. These values also indicate the need for admission and for the immediate administration of antimicrobial agents in the emergency room. [*Emergencias* 2009;21:23-27]

**Key words:** Systemic inflammatory response syndrome. SIRS. Sepsis. Septic shock. Procalcitonin, C-reactive protein. Emergency room.



# Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década

MIKEL MARTÍNEZ ORTIZ DE ZÁRATE<sup>1</sup>, JUAN GONZÁLEZ DEL CASTILLO<sup>2</sup>, AGUSTÍN JULIÁN JIMÉNEZ<sup>3</sup>, PASCUAL PIÑERA SALMERÓN<sup>4</sup>, FERRÁN LLOPIS ROCA<sup>5</sup>, JOSÉ MARÍA GUARDIOLA TEY<sup>6</sup>, MANEL R. CHANOVAS BORRÁS<sup>7</sup>, MARTÍN RUIZ GRINSPAN<sup>8</sup>, ERIC JORGE GARCÍA LAMBERECHTS<sup>2</sup>, CARLOS IBERO ESPARZA<sup>9</sup>, MANUEL MOYA MIR<sup>10</sup>, FÉLIX GONZÁLEZ MARTÍNEZ<sup>11</sup>, FRANCISCO JAVIER CANDEL GONZÁLEZ<sup>12</sup> EN REPRESENTACIÓN DEL GRUPO INFURGSEMES

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, España. <sup>2</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España. <sup>4</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Reina Sofía, Murcia, España. <sup>5</sup>Servicio de Urgencias, Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. <sup>6</sup>Servicio de Urgencias, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>7</sup>Servicio de Urgencias, Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, IISPU, Tortosa, Tarragona, España. <sup>8</sup>Servicio de Urgencias, Hospital de Henares, Coslada, Madrid, España. <sup>9</sup>Servicio de Urgencias, Hospital García Orcoyen, Estella, Navarra, España. <sup>10</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>11</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España. <sup>12</sup>Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

## CORRESPONDENCIA:

Mikel Martínez Ortiz de Zárate  
Hospital Universitario de Basurto  
Avda. de Montevideo, 18  
48013 Basurto, Bilbao  
E-mail:  
mikel.martinezortizdezarate@osakidetza.net

## FECHA DE RECEPCIÓN:

23-10-2012

## FECHA DE ACEPTACIÓN:

26-1-2013

## CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

## AGRADECIMIENTOS:

A Antonio Escobar Martínez de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Basurto y a la Dra. Cristina Fernández Pérez del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y Facultad de Matemáticas de la Universidad Complutense de Madrid por su asesoramiento en el análisis estadístico.

**Objetivos:** Estudiar la prevalencia de las enfermedades infecciosas, así como el perfil y el manejo de los pacientes con clínica de infección en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) españoles y valorar su evolución en los últimos años al compararlo con un estudio previo publicado hace 12 años.

**Método:** Estudio descriptivo multicéntrico con análisis transversal llevado a cabo en 49 SUH españoles los días 10 y 20 de cada mes durante un periodo de 12 meses. Para el cálculo de la prevalencia, se registraron el número de pacientes con diagnóstico clínico de infección, así como su localización y el número total de atenciones durante el periodo del estudio. Para el estudio del perfil y manejo de los pacientes, se recogieron las características sociodemográficas, las enfermedades asociadas, los factores de riesgo para patógenos multirresistentes, los estudios microbiológicos solicitados, el tratamiento antimicrobiano prescrito, el destino final y la mortalidad en urgencias.

**Resultados:** La prevalencia de enfermedades infecciosas en los SUH fue del 14,3% (4,6% respiratoria, 3,2% urinaria, 2,1% otorrinolaringológica, 1,6% infecciones de piel y partes blandas -IPPB- y 2,8% otras); 4.543 (39,8%) presentaban enfermedades asociadas como la diabetes mellitus, cardiopatía o enfermedad pulmonar obstructiva crónica; y 707 (6,2%) cumplían criterios de sepsis a su llegada a urgencias. Respecto al manejo, no se realizó estudio microbiológico en 6.463 (56,7%) pacientes, y la amoxicilina-clavulánico fue el antibiótico más frecuentemente prescrito (3.600 casos, 31,6%). Un total de 1.022 (9%) pacientes ya estaban tomando tratamiento antibiótico cuando consultaron en urgencias. Respecto a la evolución, 46 (0,5%) pacientes fallecieron en urgencias y 2.653 (23,3%) fueron hospitalizados.

**Conclusiones:** La atención de las enfermedades infecciosas supone un porcentaje relevante en la labor asistencial desarrollada en los SUH españoles, especialmente las infecciones respiratorias y urinarias. Al comparar los resultados con el estudio previo, se observa un aumento en la prevalencia de las infecciones, con un perfil de pacientes de mayor edad, comorbilidad, factores de riesgo de microorganismos multirresistentes y síndrome séptico. [Emergencias 2013;25:368-378]

**Palabras clave:** Infecciones. Epidemiología. Servicio de urgencias. Antibióticos. Mortalidad. Sepsis. Bacteriemia.

## Introducción

Las enfermedades infecciosas constituyen un grave problema de salud en el mundo. Se asocian con una elevada morbilidad y mortalidad en todos los ámbitos de la asistencia sanitaria, incluidos los servicios de urgencias hospitalarios (SUH)<sup>1</sup>. En España, desde hace tres décadas, la mayoría de estudios han documentado que éstas suponen un 5-17% de las urgencias hospitalarias atendidas, así como una de las principales causas de ingreso y de mortalidad<sup>2,3</sup>. Cabe señalar la trascendencia que tienen las enfermedades infecciosas por su impacto en las necesidades de estudios microbiológicos y de tratamientos antimicrobianos, con los consecuentes costes económicos y ecológicos sobre la flora.

En el año 2000, se publicó en la revista EMERGENCIAS un trabajo del grupo para el estudio de la infección en urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), que describía la prevalencia de las infecciones, sus características y las de los pacientes en los que se diagnostican, el manejo llevado a cabo de estos enfermos y la terapéutica empleada antes y después de la consulta, todo ello en el ámbito de los SUH<sup>4</sup>. En dicho estudio, se encontró que las infecciones representaban el 10,4% de todas las asistencias realizadas en los SUH estudiados, con un predominio de las infecciones respiratorias (3,2%), seguidas de las urinarias (2,1%). Uno de cada veinte pacientes con procesos infecciosos cumplía criterios de sepsis a su llegada a urgencias, el porcentaje de ingreso global fue del 20,6% y las infecciones respiratorias fueron el motivo más frecuente.

Tras una década del citado trabajo, el grupo INFURG-SEMES se planteó conocer si se han modificado la epidemiología de las infecciones en los SUH españoles, las características de los pacientes atendidos o su manejo clínico. Por ello, el objetivo de este estudio, que utilizó una metodología similar al previo, fue determinar la prevalencia y el impacto de las infecciones en los SUH españoles, así como el perfil clínico y manejo precoz de los pacientes con diagnóstico clínico de infección en urgencias, y comparar los resultados obtenidos en ambos estudios.

## Método

Estudio descriptivo, multicéntrico, con análisis transversal, llevado a cabo en 49 SUH españoles (ver adenda). Se incluyeron a todos los pacientes que fueron diagnosticados clínicamente de un

proceso infeccioso en los SUH en los días 10 (de 0 horas a 12 horas) y 20 (de 12 horas a 24 horas) de cada mes durante un periodo de 12 meses (desde octubre de 2010 hasta septiembre de 2011). No se incluyeron los enfermos atendidos en las áreas de obstetricia-ginecología ni pediatría (menores de 14 años). La metodología utilizada en el estudio fue la misma que la llevada a cabo en el estudio epidemiológico previo<sup>4</sup>. El estudio actual incluyó 14 hospitales menos que el anterior por problemas logísticos. Para el cálculo de la prevalencia de infección, se registraron el número de pacientes con diagnóstico clínico de infección, así como su localización, y el número total de atenciones durante el periodo del estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos e Investigación del Hospital Universitario de Basurto.

Para cada paciente diagnosticado de un proceso infeccioso, se recogieron las variables demográficas (edad, sexo), la comorbilidad (diabetes mellitus, cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica –EPOC–, hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica, infección por el VIH, neoplasia sólida, neoplasia hematológica), los factores de riesgo de multirresistencia (tratamiento inmunosupresor, si era portador de sonda vesical o catéter central, ingreso hospitalario previo en los últimos 3 meses, antibiótico previo en el último mes y procedencia de una institución de cuidados prolongados o residencia de ancianos)<sup>5-7</sup>, el tipo de infección diagnosticada, la presencia o no de criterios clínicos de sepsis, sepsis grave o *shock séptico*<sup>8</sup>, el antibiótico prescrito en el SUH, los estudios microbiológicos solicitados en urgencias, el destino del paciente (área de observación, unidad de corta estancia, servicio médico o quirúrgico, servicio de cuidados intensivos, alta hospitalaria), y la mortalidad durante su estancia en urgencias.

Las infecciones registradas fueron: urinarias (IU) (pielonefritis aguda, IU de vías bajas, prostatitis, IU en paciente con sonda vesical), respiratorias de vías bajas (IRVB) (bronquitis aguda, exacerbación infecciosa de una EPOC, bronquiectasias infectadas, neumonía, absceso pulmonar), otorrinolaringológicas (ORL) (faringoamigdalitis, sinusitis, otitis, infección de espacios profundos del cuello), intraabdominales (IIA) (infección hepatobiliar, apendicitis, diverticulitis, peritonitis), gastroenteritis, infección de piel y partes blandas (IPPB) (necrosante, no necrosante, infección del pie diabético, infección de úlceras por presión), osteoarticulares (artritis, osteomielitis, infección de prótesis articular), neurológicas (meningitis, encefalitis), síndrome gripal y misceláneas (infecciones oculares, herpes zoster, viriasis, fiebre sin foco, odontógenas, pericarditis y otras). Se consideró la variable

"gripe" específicamente por el impacto que se esperaba en la pandemia de gripe AH1N1 cuando se llevó a cabo el registro. Los criterios diagnósticos que se emplearon en la aproximación diagnóstica del síndrome gripal fueron fiebre  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$  y tos no productiva de inicio agudo ( $\leq 48$  h), sin infiltrado alveolar en la radiografía de tórax (modificado de Ebell y Alonso<sup>9</sup>).

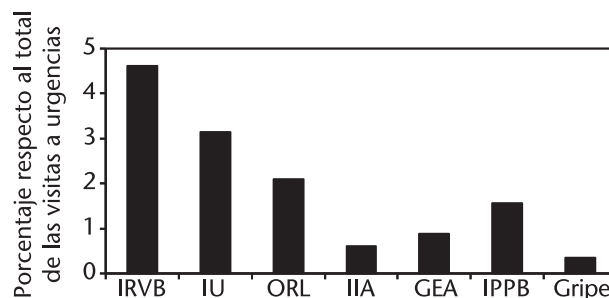
El registro de las variables se realizó mediante un cuaderno de recogida de datos electrónico. Los distintos criterios y parámetros fueron definidos previamente por el grupo basándose en las guías clínicas y consensos previamente publicados, y posteriormente difundidos a los integrantes de cada SUH participante por el investigador principal de cada centro.

Se utilizó la frecuencia absoluta y relativa para describir las variables cualitativas y la media con desviación estándar para las variables cuantitativas. Se utilizó la ji al cuadrado o la prueba exacta de Fisher, en el caso que más de un 25% de las frecuencias esperadas fueran menores de 5, para las variables cualitativas y la t de Student para el análisis de las variables cuantitativas. Las comparaciones se hicieron mediante razones de prevalencia (RP) o diferencias de medias (dif.) respectivamente, con su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$  o cuando el IC95% de la RP excluyó el valor 1 o el valor 0 para el IC95% de la dif. El análisis se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS 19.0.

## Resultados

Durante el periodo de estudio, se atendieron a 79.654 pacientes en los SUH españoles. De éstos, a 11.399 se les diagnosticó un proceso infeccioso clínico (14,3%). La prevalencia según la localización de la infección fue: 4,6% IRVB, 3,2% IU, 2,1% infecciones ORL, 1,6% IPPB, 0,6% IIA, 0,9% gastroenteritis, 0,05% osteoarticulares, 0,03% infecciones del sistema nervioso central (SNS), 0,4% en gripe y 1,3% miscelánea (Figura 1).

Entre las IRVB, es más frecuente la bronquitis aguda (49,4%) que la neumonía (29,4%) o la exacerbación infecciosa de la EPOC (20%). Entre las IU destacan las infecciones de vías bajas (71,4%). Respecto a las infecciones ORL, la más frecuente resultó ser la faringoamigdalitis (59,7%). En la IIA existe un ligero predominio de las infecciones hepato biliares (43,8%) sobre la apendicitis (28,6%) y la diverticulitis (22,4%). Entre las IPPB, destacan las infecciones no necrosantes (81,4%) (Tabla 1).



**Figura 1.** Prevalencia de los distintos modelos de infección. IRVB: infecciones respiratorias de vías bajas; IU: infección urinaria; ORL: otorrinolaringológica; IIA: intraabdominal; GEA: gastroenteritis; IPPB: infección de piel y partes blandas.

**Tabla 1.** Tipo de infección

Tipo de infección	Nº total (%)
IRVB	3.678 (32,3)
Bronquitis	1.818 (49,4)
Neumonía	1.083 (29,4)
EAEPOC	735 (20)
Bronquiectasias	32 (0,9)
Absc pulm	10 (0,3)
Urinaria	2.517 (22,1)
Vías bajas	1.798 (71,4)
Pielonefritis	439 (17,5)
Prostatitis	166 (6,6)
En portador de sonda	114 (4,5)
ORL	1.678 (14,7)
Faringitis	1.001 (59,7)
Otitis	430 (25,6)
Sinusitis	139 (8,3)
Espacios profundos del cuello	108 (6,4)
IPPB	1.250 (11)
No necrosante	1.017 (81,4)
Necrosante	147 (11,8)
Pie diabético	46 (3,6)
UPP	40 (3,2)
GEA	689 (6)
IIA	482 (4,2)
Hepatobiliar	211 (43,8)
Apendicitis	138 (28,6)
Diverticulitis	108 (22,4)
Peritonitis	25 (5,2)
Gripe	283 (2,5)
Osteoarticular	41 (0,4)
Artritis	17 (41,5)
Osteomielitis	13 (31,7)
Infección de prótesis	11 (26,8)
Neurológica	24 (0,2)
Meningitis	13 (54,2)
Encefalitis	11 (45,8)
Miscelánea	1.009 (8,8)
Oculares	279 (27,7)
Odontógenas	244 (24,2)
Fiebre sin foco	180 (17,8)
Viriasis	150 (14,9)
Herpes zoster	92 (9,1)
Pericarditis	11 (1,1)
Otros	53 (5,2)

IRVB: infecciones respiratorias de vías bajas; EAEPOC: exacerbación aguda de enfermedad obstructiva crónica; Abs pulm: absceso pulmonar; ORL: otorrinolaringológicas; IPPB: infección de piel y partes blandas; UPP: úlceras por presión; GEA: gastroenteritis aguda; IIA: intraabdominal.



**Tabla 2.** Edad y sexo de los pacientes para los diferentes tipos de infección

	Urinaria n (%)	IRVB n (%)	ORL n (%)	IIA n (%)	GEA n (%)	IPPB n (%)	Osteoarticular n (%)	NRL n (%)	Gripe n (%)	Total n (%)
Edad media (DE)	56 (24)	64 (21)	36* (16)	59 (21)	43 (21)	52 (21)	59 (21)	50 (23)	39 (18)	53 (23)
Grupo de edad										
14-29 años	491 (19,5)	321 (8,7)	683 (40,7)	55 (11,4)	230 (33,4)	219 (17,5)	4 (9,8)	6 (25)	105 (37,1)	2.283 (20)
30-49 años	584 (23,2)	660 (17,9)	699 (41,7)	105 (21,8)	230 (33,4)	392 (31,4)	13 (31,7)	7 (29,2)	108 (38,2)	3.092 (27,1)
50-69 años	535 (21,3)	848 (23,1)	203 (12,1)	140 (29)	110 (16)	320 (25,6)	8 (19,5)	4 (16,7)	46 (16,3)	2.415 (21,2)
70-89 años	779 (30,9)	1.612 (43,8)*	92 (5,5)	167 (34,6)	112 (16,3)	291 (23,3)	14 (34,1)	7 (29,2)	24 (8,5)	3.202 (28,1)
> 90 años	128 (5,1)	237 (6,4)	1 (0,1)	15 (3,1)	7 (1)	28 (2,2)	2 (4,9)	0 (0)	0 (0)	407 (3,6)
Sexo										
Hombre	891 (35,4)	2.021 (50,9)*	813 (48,5)	284 (58,9)*	295 (42,8)	703 (56,2)	18 (43,9)	14 (58,3)	134 (47,3)	5.563 (48,8)
Mujer	1.626 (64,6)*	1.657 (45,1)	865 (51,5)	198 (41,1)	394 (57,2)	547 (43,8)	23 (56,1)	10 (41,7)	149 (52,7)	5.836 (51,2)

DE: desviación estándar; IRVB: infecciones respiratorias de vías bajas; ORL: otorrinolaringológicas; IIA: infección intraabdominal; GEA: gastroenteritis; IPPB: infección de piel y partes blandas; NRL: neurológico; \*p < 0,05.

La edad media de los pacientes con infección fue de 53 (DE 23) años y el 51,2% fueron mujeres. La IRVB es la que presentó una edad media más alta, 64 (DE 21), y la mayor frecuencia fue en el rango etario de 70-89 años (43,8%;  $p < 0,001$ ). Por el contrario, la infección ORL es la que presentó la media de edad significativamente más baja (36 años;  $p < 0,001$ ). La IU apareció con más frecuencia en mujeres (64,6% frente a 35,4%;  $p < 0,001$ ), mientras que la IRVB (54,9% frente a 45,1%;  $p < 0,001$ ) y la IIA (58,9% frente a 41,1%;  $p < 0,001$ ) lo fue en varones (Tabla 2).

Respecto a la comorbilidad, predominaron la cardiopatía (14,9%), la diabetes (13,2%), la EPOC (11,7%) y la patología tumoral (9,3%). De entre todos los factores de comorbilidad estudiados (Tabla 3), la diabetes mellitus se asoció significativamente con la IU y el EPOC con la IRVB (ambos con  $p < 0,001$ ).

En lo que se refiere a los factores de riesgo de selección de microorganismos multirresistentes, destacó que el 9% de los pacientes habían tomado un tratamiento antibiótico antes de su valoración en el SUH, que el 4,3% procedían de instituciones, que un 4,6% tomaban algún tratamiento inmunosupresor y que un 3,8% presentaban un ingreso reciente previo (Tabla 4).

En referencia a la gravedad de la presentación clínica de los pacientes con infección en el SUH,

resaltar que 707 (6,2%) presentaban en el momento de la valoración criterios clínicos de sepsis, 140 (1,2%) de éstos presentaban criterios de sepsis grave y 75 (0,7%) de shock séptico (Tabla 5). Las infecciones más frecuentemente asociadas a la presencia de sepsis fueron las neurológicas (16,7% frente a 7,4%;  $p = 0,009$ ) y la IIA (15,4% frente a 7,6%;  $p < 0,001$ ) (Tabla 5).

Respecto a la documentación etiológica del proceso infeccioso, a más de la mitad de los pacientes (56,7%) no se les realizó ninguna prueba microbiológica. Cuando éstas se realizaron, predominaron los hemocultivos (14,6%) y los urocultivos (14,6%).

El registro de antibióticos prescritos en el SUH se expone en la Tabla 6. Globalmente predominó la utilización de betalactámicos (45,5%) y dentro de ellos, amoxicilina-clavulánico (31,6%). El segundo grupo farmacológico más prescrito fueron las fluorquinolonas (23,2%). En el 18,5% de los pacientes no se registro tratamiento antibiótico en el SUH, en su mayoría por procesos en los que se esperaba una etiología viral o por recibir éste en otras instancias hospitalarias tras el ingreso (quirófano, planta, unidad de cuidados intensivos –UCI–).

La amoxicilina-clavulánico fue el antibiótico más utilizado en IU (26,5%), ORL (60,8%) e IPPB (60,9%). En las IRVB los más utilizados fueron las fluorquinolonas (43,7%) y en la IIA la piperacili-

**Tabla 3.** Comorbilidad de los pacientes

	Urinaria n (%)	IRVB n (%)	ORL n (%)	IIA n (%)	GEA n (%)	IPPB n (%)	Osteoart n (%)	NRL n (%)	Gripe n (%)	Total n (%)
Diabetes	416 (16,5)*	699 (19)	38 (2,3)	66 (13,7)	61 (8,9)	188 (15)	7 (17,1)	5 (20,8)	15 (5,3)	1.510 (13,2)
Cardiopatía	384 (15,3)	948 (25,8)	39 (2,3)	87 (18)	48 (7)	153 (12,2)	5 (12,2)	3 (12,5)	16 (5,7)	1.701 (14,9)
EPOC	125 (5)	1.071 (29,1)*	23 (1,4)	26 (5,4)	18 (2,6)	60 (4,8)	2 (4,9)	1 (4,2)	12 (4,2)	1.332 (11,7)
Hepatopatía	68 (2,7)	123 (3,3)	12 (0,7)	22 (4,6)	11 (1,6)	24 (1,9)	4 (9,8)	1 (4,2)	5 (1,8)	276 (2,4)
IRC	162 (6,4)	244 (6,6)	5 (0,3)	24 (5)	20 (2,9)	59 (4,7)	2 (4,9)	0 (0)	4 (1,4)	524 (4,6)
Infección VIH	10 (0,4)	51 (1,4)	6 (0,4)	2 (0,4)	7 (1)	11 (0,9)	0 (0)	2 (8,3)	6 (2,1)	102 (0,9)
Neoplasia sólida	221 (8,8)	380 (10,3)	34 (2)	42 (8,7)	29 (4,2)	65 (5,2)	5 (12,2)	2 (8,3)	7 (2,5)	862 (7,6)
Neoplasia hematológica	37 (1,5)	88 (2,4)	9 (0,5)	2 (0,4)	12 (1,7)	13 (1)	0 (0)	0 (0)	8 (2,8)	193 (1,7)

IRVB: infecciones respiratorias de vías bajas; ORL: otorrinolaringológicas; IIA: infección intraabdominal; GEA: gastroenteritis; IPPB: infección de piel y partes blandas; NRL: neurológico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRC: insuficiencia renal crónica; \*p < 0,05.

**Tabla 4.** Factores de riesgo de mala evolución de los pacientes

	Urinaria n (%)	IRVB n (%)	ORL n (%)	IIA n (%)	GEA n (%)	IPPB n (%)	Osteoarticular n (%)	NRL n (%)	Gripe n (%)	Total n (%)
CDVP	2 (0,1)	13 (0,4)	2 (0,1)	2 (0,4)	1 (0,1)	6 (0,5)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	28 (0,2)
Sonda uretral	134 (5,3)	42 (1,1)	1 (0,1)	5 (1)	0 (0)	11 (0,9)	2 (4,9)	1 (4,2)	0 (0)	176 (1,5)
Institución	180 (7,2)	236 (6,4)	2 (0,1)	22 (4,6)	11 (1,6)	55 (4,4)	4 (9,8)	0 (0)	1 (0,4)	492 (4,3)
Inmunosupresor	88 (3,5)	226 (6,1)	29 (1,7)	19 (3,9)	18 (2,6)	38 (3)	3 (7,3)	1 (4,2)	14 (4,9)	528 (4,6)
Ingreso	91 (3,6)	203 (5,5)	8 (0,5)	45 (7,3)	10 (1,5)	47 (3,8)	4 (9,8)	0 (0)	6 (2,1)	437 (3,8)
Catéter	12 (0,5)	18 (0,5)	2 (0,1)	4 (0,8)	3 (0,4)	5 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	57 (0,5)
AB previo	235 (9,3)	428 (11,6)	118 (7)	27 (5,6)	21 (3)	122 (9,8)	6 (14,6)	1 (4,2)	14 (4,9)	1.022 (9)

IRVB: infecciones respiratorias de vías bajas; ORL: otorrinolaringológicas; IIA: infección intraabdominal; GEA: gastroenteritis; IPPB: infección de piel y partes blandas; NRL: neurológico; CDVP: consumidor de drogas vía parenteral; AB: antibiótico.

na/tazobactam (19,7%), aunque sin grandes diferencias respecto a los carbapenémicos (18,9%) o la amoxicilina-clavulánico (18,7%). Los antibióticos más frecuentemente empleados en pacientes con criterios de sepsis fueron las fluorquinolonas (29,8%), seguidas de las cefalosporinas (26,4%) y la amoxicilina-clavulánico (19%).

En cuanto al destino, el alta directa desde el SUH tuvo lugar en el 67,4% de los pacientes con infección, aunque este análisis resulta muy variable en función del modelo de infección. Entre los pacientes ingresados, los servicios médicos fueron los que más enfermos recibieron (20%), seguidos de las unidades de observación (7,1%), los servicios quirúrgicos (2,8%) y las unidades de corta estancia (1,8%) (Tabla 5). El porcentaje de ingresos en el área de medicina en los hospitales que contaban con unidad de corta estancia y aquellos sin ella fue el mismo (20%).

Un total de 46 (0,4%) pacientes fallecieron por infección durante su valoración en los SUH. Estos pacientes presentaban una edad media de 78 (DE 15) años y 41 (89,1%) de ellos tenían más de 70 años. El proceso infeccioso responsable del fallecimiento fue en 30 casos (65,3%) una IRVB, en 10 (21,8%) una IU, en 2 (4,3%) una IIA, en 2 (4,3%) una IPPB y en 2 (4,3%) otras infecciones.

Al comparar los resultados con el estudio realizado en el año 2000<sup>4</sup>, se observa un aumento en la prevalencia de las infecciones atendidas en los SUH (14,3% frente a 10,3%;  $p < 0,001$ ; RP 1,38; IC95% 1,36-1,39) y un aumento en la edad de los pacientes [49 (DE 22) frente a 53,3 (DE 23) años;  $p < 0,001$ ; dif. 4,30; IC95% 3,80-4,80]. Respecto a la prevalencia en función del tipo de infección, también existe un incremento en IRVB (4,6% frente a 3,2%;  $p < 0,001$ ; RP 1,43; IC95% 1,40-1,47), IU (3,2% frente a 2,1%;  $p < 0,001$ ; RP 1,52; IC95% 1,47-1,56) y ORL (2,1% frente a 1,4%;  $p < 0,001$ ; RP 1,5; IC95% 1,44-1,55). En referencia a la comorbilidad, existe un mayor registro de pacientes con diabetes (13,2% frente a 8%;  $p < 0,001$ ; RP 1,65; IC95% 1,65-1,65), cardiopatía (14,9% frente a 10,2%;  $p < 0,001$ ; RP 1,46; IC95% 1,40-1,52), hepatopatía (2,4% frente a 1,6%;  $p < 0,001$ ; RP 1,50; IC95% 1,33-1,67), insuficiencia renal crónica (4,6% frente a 1,6%;  $p < 0,001$ ; RP 2,88; IC95% 2,73-3,02) y enfermedad neoplásica (9,3% frente a 3,6%;  $p < 0,001$ ; RP 2,58; IC95% 2,48-2,68). Respecto a los factores de riesgo de selección de microorganismos resistentes, existe un incremento significativo de los pacientes con tratamiento inmunosupresor (4,6% frente a 1,3%;  $p < 0,001$ ; RP 3,54; IC95% 3,38-

**Tabla 5.** Criterios de sepsis y destino final

	Urinaria n (%)	IRVB n (%)	ORL n (%)	IIA n (%)	IPPB n (%)	Osteoarticular n (%)	NRL n (%)	Total n (%)
Síndrome séptico	210 (8,3)	327 (8,9)	21 (1,3)	74 (15,4)	41 (3,3)	3 (7,3)	4 (16,7)	707 (6,2)
Sepsis	141 (5,6)	231 (6,3)	18 (1,1)	49 (10,2)	24 (1,9)	2 (4,9)	1 (4,2)	492 (4,3)
Sepsis grave	46 (1,8)	60 (1,6)	3 (0,2)	17 (3,5)	11 (0,9)	1 (2,4)	3 (12,5)	140 (1,2)
Shock séptico	23 (0,9)	36 (1)	0 (0)	8 (1,7)	6 (0,5)	0 (0)	0 (0)	75 (0,7)
Ubicación								
OBS	222 (8,8)	367 (10)	29 (1,7)	47 (9,8)	51 (4,1)	0 (0)	1 (4,2)	812 (7,1)
UCE	50 (2)	127 (3,5)	2 (0,1)	8 (1,7)	11 (0,9)	0 (0)	0 (0)	209 (1,8)
Med	413 (16,4)	1.271 (34,6)	68 (4,1)	216 (44,8)	163 (13)	18 (43,9)	19 (79,2)	2.280 (20)
Cir	5 (0,2)	0 (0)	6 (0,4)	173 (35,9)	119 (9,5)	4 (9,8)	0 (0)	314 (2,8)
UCI	7 (0,3)	35 (1)	2 (0,1)	7 (1,5)	3 (0,2)	0 (0)	4 (16,7)	59 (0,5)
Alta	1.810 (71,9)	1.848 (50,2)	1.571 (93,6)	29 (6)	901 (72,1)	19 (46,3)	0 (0)	7.679 (67,4)
Fallecimiento	10 (0,4)	30 (0,8)	0 (0)	2 (0,4)	2 (0,2)	0 (0)	0 (0)	46 (0,4)

IRVB: infecciones respiratorias de vías bajas; ORL: otorrinolaringológicas; IIA: infección intraabdominal; GEA: gastroenteritis; IPPB: infección de piel y partes blandas; NRL: neurológico; OBS: observación; UCE: unidad de corta estancia; Med: medicina; Cir: cirugía; UCI: unidad de cuidados intensivos.



**Tabla 6.** Antibióticos empleados en los servicios de urgencias

	Urinaria n (%)	IRVB n (%)	ORL n (%)	IIA n (%)	Enteritis n (%)	IPPB n (%)	Osteoart n (%)	NRL n (%)	Total n (%)
Quinolonas	640 (25,4)	1.608 (43,7)	191 (11,4)	30 (6,2)	93 (13,5)	99 (7,9)	10 (24,4)	0 (0)	2.704 (23,7)
Moxifloxacino	5 (0,2)	236 (6,4)	30 (1,8)	0 (0)	0 (0)	2 (0,2)	0 (0)	0 (0)	274 (2,4)
Levofloxacino	107 (4,3)	1.324 (36)	27 (1,6)	3 (0,6)	3 (0,4)	26 (2,1)	2 (4,9)	0 (0)	1.503 (13,2)
Ciprofloxacino	528 (21)	48 (1,3)	134 (8)	27 (5,6)	90 (13,1)	71 (5,7)	8 (19,5)	0 (0)	927 (8,1)
Betalactámico	1.263 (50,2)	1.459 (39,7)	1.020 (60,8)	238 (49,4)	15 (2,2)	840 (67,2)	20 (48,8)	16 (66,7)	5.171 (45,4)
Amox/Amp	22 (0,9)	54 (1,5)	103 (6,1)	2 (0,4)	1 (0,1)	19 (1,5)	0 (0)	6 (25)	222 (1,9)
Amox-clav	666 (26,5)	1.003 (27,3)	815 (48,6)	90 (18,7)	5 (0,7)	761 (60,9)	11 (26,8)	1 (4,2)	3.600 (31,6)
Cefalosporina 2ª G	220 (8,7)	43 (1,2)	77 (4,6)	10 (2,1)	0 (0)	14 (1,1)	1 (2,4)	0 (0)	369 (3,2)
Ceftriaxona	335 (13,3)	261 (7,1)	21 (1,3)	46 (9,5)	4 (0,6)	30 (2,4)	7 (17,1)	12 (50)	722 (6,3)
Ceftazidima	11 (0,4)	23 (0,6)	4 (0,2)	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	50 (0,4)
Cefepime	3 (0,1)	23 (0,6)	2 (0,1)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)	1 (4,2)	41 (0,4)
PPR/TAZ	26 (1)	61 (1,7)	0 (0)	95 (19,7)	5 (0,7)	16 (1,3)	1 (2,4)	0 (0)	208 (1,8)
Macrólido	18 (0,7)	175 (4,8)	65 (3,9)	0 (0)	2 (0,3)	11 (0,9)	0 (0)	0 (0)	286 (2,5)
Carbapenémico	62 (2,5)	76 (2,1)	2 (0,1)	91 (18,9)	2 (0,3)	40 (3,2)	0 (0)	0 (0)	276 (2,4)
Imipenem	40 (1,6)	55 (1,5)	1 (0,1)	27 (5,6)	0 (0)	19 (1,5)	0 (0)	0 (0)	148 (1,3)
Ertapenem	22 (0,9)	21 (0,6)	1 (0,1)	64 (13,3)	2 (0,3)	21 (1,7)	0 (0)	0 (0)	128 (1,1)
Metronidazol	5 (0,2)	12 (0,3)	25 (1,5)	62 (12,9)	8 (1,2)	25 (2)	0 (0)	0 (0)	138 (1,2)
Clindamicina	4 (0,2)	22 (0,6)	17 (1)	3 (0,6)	0 (0)	46 (3,7)	1 (7,3)	0 (0)	113 (1)
Aminoglucósido	64 (2,5)	24 (0,7)	12 (0,7)	6 (1,2)	1 (0,1)	11 (0,9)	4 (9,8)	2 (8,3)	262 (2,3)
Glucopéptido	9 (0,4)	9 (0,2)	0 (0)	3 (0,6)	0 (0)	8 (0,6)	5 (12,2)	4 (16,7)	47 (0,4)
Linezolid	1 (0)	5 (0,1)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	4 (0,3)	2 (4,9)	0 (0)	14 (0,1)
Tigeciclina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	2 (0,2)	0 (0)	0 (0)	4 (0)
Sin tratamiento	73 (2,9)	489 (13,3)	307 (18,3)	109 (22,6)	558 (81)	153 (12,2)	8 (19,5)	6 (25)	2.110 (18,5)

DE: desviación estándar; IRVB: infecciones respiratorias de vías bajas; ORL: otorrinolaringológicas; IIA: infección intraabdominal; GEA: gastroenteritis; IPPB: infección de piel y partes blandas; Osteoart: osteoarticular; NRL: neurológico; \*p < 0,05; 2ª G: 2ª generación; PPR/TAZ: piperacilina/tazobactam.

3,70) y un menor porcentaje de pacientes sin ningún factor de riesgo (81,1% frente a 92,5%; p < 0,001; RP 0,88; IC95% 0,87-0,89). Otros datos a destacar, son el aumento de los pacientes atendidos con un síndrome séptico (6,2% frente a 5,3%; p = 0,001; RP 1,17; IC95% 1,07-1,27) y el incremento en las muestras microbiológicas solicitadas en los SUH (43,3% frente a 12,5%; p < 0,001; RP 3,46; IC95% 3,42-3,51). En relación al tratamiento antibiótico pautado en los SUH, existe un incremento en la utilización de amoxicilina-clavulánico (31,6% frente a 23,6%; p < 0,001; RP 1,34; IC95% 1,30-1,38) y quinolonas (23,7% frente a 18,5%; p < 0,001; RP 1,28; IC95% 1,23-1,33). Los datos comparativos se muestran en la Tabla 7.

## Discusión

La prevalencia de las infecciones es del 14,3% en los pacientes adultos atendidos en los SUH, lo que significa que se ha producido un incremento en relación con la anteriormente descrita (10,4%)<sup>4</sup>. De la misma manera, al comparar ambos estudios, se observa un aumento de la prevalencia para las tres localizaciones más frecuentes en ambos trabajos, las IRVB (de 3,2% a 4,6%), las IU (del 2,1% al 3,2%) y las de la esfera ORL (del 1,5% al 2,1%). Las posibles justificaciones para este incremento podrían ser el aumento de la espe-

ranza de vida, la mayor supervivencia de pacientes con patología neoplásica o el mayor número de sujetos sometidos a tratamientos inmunosupresores o terapias biológicas, factores todos ellos que condicionan un aumento de la susceptibilidad a la infección. El aumento de la esperanza de vida tiene también un reflejo en la edad de la población afectada, que también se ha incrementado de manera significativa respecto a lo publicado previamente, desde 49 (DE 22) años hasta 53 (DE 23) años. Aunque el mayor número de infecciones se ha asociado en el pasado a los pacientes jóvenes y con alteraciones inmunitarias, en el momento actual la gran mayoría de las infecciones se producen en los pacientes más añosos. Estos datos están en relación con la frecuente comorbilidad, el aumento de la edad y las modificaciones fisiológicas del envejecimiento que hacen del paciente anciano un sujeto más vulnerable a la infección<sup>10,11</sup>.

Las enfermedades de base recogidas reflejan las más prevalentes en la población general, con una minoración de la patología asociada a la infección por VIH o a la EPOC y un aumento de la patología neoplásica, la hepatopatía, la insuficiencia renal crónica, la diabetes y la cardiopatía en nuestro trabajo, similares a estudios previos<sup>4,12</sup>. En relación a los factores de selección de patógenos multirresistentes, queremos destacar el porcentaje de pacientes con algún grado de inmunosupresión, concordante con las características de los pacientes que

**Tabla 7.** Resultados comparados de ambos estudios epidemiológicos (2000, registro 1, y 2012, registro 2)

Variable	Registro 1 (n = 16.152)	Registro 2 (n = 11.399)	RP** (IC 95%)	p
	Nº casos (%)	Nº casos (%)		
Edad (años) [media (DE)]	49 (22)	53 (23)	4,30 (3,80-4,80)	< 0,001
Sexo (hombre)	8.56 (53)	5.563 (48,8)	0,92 (0,90-0,94)	< 0,001
Comorbilidad				
EPOC	2.681 (16,6)	1.332 (11,7)	0,70 (0,64-0,77)	< 0,001
Cardiopatía	1.647 (10,2)	1.701 (14,9)	1,46 (1,40-1,52)	< 0,001
Diabetes	1.292 (8)	1.510 (13,2)	1,65 (1,65-1,65)	< 0,001
Hepatopatía	258 (1,6)	276 (2,4)	1,50 (1,33-1,67)	< 0,001
IRC	258 (1,6)	524 (4,6)	2,88 (2,73-3,02)	< 0,001
Infección VIH	355 (2,2)	102 (0,9)	0,41 (0,19-0,63)	< 0,001
Neoplasia	581 (3,6)	1.055 (9,3)	2,58 (2,48-2,68)	< 0,001
Sin comorbilidad	9.594 (59,4)	5.744 (50,4)	0,85 (0,82-0,87)	< 0,001
Factores Riesgo				
UDVP	275 (1,7)	28 (0,2)	0,12 (-0,27-0,51)	< 0,001
Sonda vesical	242 (1,5)	176 (1,5)	1 (-0,19-0,19)	0,759
Inmunosupresor	210 (1,3)	528 (4,6)	3,54 (3,38-3,70)	< 0,001
AB previo	1.502 (9,3)	1.022 (9)	0,97 (0,89-1,04)	0,344
Sin factores de riesgo	14.941 (92,5)	9.243 (81,1)	0,88 (0,87-0,89)	< 0,001
Sepsis	856 (5,3)	707 (6,2)	1,17 (1,07-1,27)	0,001
Microbiología	2.019 (12,5)	4.936 (43,3)	3,46 (3,42-3,51)	< 0,001
Ingreso	3.327 (20,6)	2.653 (23,3)	1,13 (1,08-1,17)	< 0,001
Tipo de infección				
Urinaria	3.481 (21,5)	2.517 (22,1)	1,03 (0,98-1,07)	0,294
Respiratoria	5.288 (32,7)	3.678 (32,3)	0,99 (0,95-1,02)	0,409
ORL	2.190 (13,6)	1.678 (14,7)	1,08 (1,03-1,14)	0,006
IPPB	2.843 (17,6)	1.250 (11)	0,63 (0,56-0,69)	< 0,001
Digestiva	4.458 (27,6)	1.171 (10,2)	0,37 (0,31-0,43)	< 0,001
Antibiótico				
Amoxicilina-clavulánico	3.812 (23,6)	3.600 (31,6)	1,34 (1,30-1,38)	< 0,001
Cefalosporina 2ª generación	1.163 (7,2)	369 (3,2)	0,44 (0,33-0,56)	< 0,001
Cefalosporina 3ª generación	1.421 (8,8)	772 (6,7)	0,76 (0,68-0,85)	< 0,001
Macrólidos	1.971 (12,2)	286 (2,5)	0,20 (0,08-0,33)	< 0,001
Quinolonas	2.988 (18,5)	2.704 (23,7)	1,28 (1,23-1,33)	< 0,001
Sin AB	3.085 (19,1)	2.110 (18,5)	0,97 (0,92-1,02)	0,218

Razón de prevalencia; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRC: insuficiencia renal crónica; UDVP: usuario de drogas vía parenteral; AB: antibiótico; ORL: otorrinolaringológicas; IPPB: infección de piel y partes blandas.

atendemos<sup>3,13</sup>. También el hecho de que uno de cada diez pacientes estaba tomando antibióticos cuando fue valorado en urgencias (en un porcentaje similar al estudio publicado en el año 2000), que el porcentaje de institucionalización fue del 4,3%, y que el 3,8% de los pacientes había estado ingresado en el mes previo a su atención en los SUH.

El porcentaje de pacientes sin comorbilidad que acudieron por un cuadro infeccioso disminuyó comparativamente respecto al estudio previo (59,4% frente a 50,4%), al igual que aquellos sin factores de riesgo asociados (92,5% frente a 81,1%). Ambas circunstancias podrían eventualmente condicionar una selección de patógenos multirresistentes por poder padecer los pacientes, en estos supuestos, un mayor número de episodios infecciosos, seguidos de sus correspondientes ciclos de antimicrobianos que pudieran seleccionarles la flora, incluso en pacientes procedentes de la comunidad<sup>5,7</sup>. De hecho, aunque la infección por microorganismos multirresistentes se ha asociado clásicamente a infecciones nosocomiales, ca-

da vez son más frecuentes las publicaciones que hacen referencia a un incremento de estos patógenos en pacientes con infección comunitaria<sup>5,7</sup>. Considerando la escasez de técnicas microbiológicas de diagnóstico rápido y el aumento en la supervivencia que se produce con la adecuación del tratamiento antibiótico empírico<sup>14</sup>, el *urgenciólogo* se enfrenta a un nuevo reto en la prescripción del antibiótico, y debe identificar a los sujetos con factores de riesgo asociados a infección por patógenos multirresistentes y decidir, en función de éstos y el modelo de infección, la estrategia antimicrobiana. Todos estos datos confirman, por un lado, la importancia y el impacto de las infecciones en el trabajo diario de los SUH y, por otro, el progresivo aumento de la edad y complejidad de los pacientes atendidos en ellos, que es una constante en nuestro entorno y que obliga a una mejor formación en la detección de estos factores de selección por parte del personal de los SUH con el objetivo de adecuar el tratamiento antibiótico<sup>15</sup>.

El predominio de las IRVB sobre el resto de las infecciones es conocido desde hace muchos años,

tanto en su variación estacional como en las características de las mismas<sup>16,17</sup>. El prototipo de la infección respiratoria sigue siendo el de varones con mayor edad media y con la existencia de antecedentes de EPOC, así como el predominio de las infecciones bronquiales sobre las pulmonares. Las IU ocurrieron con más frecuencia en mujeres en edad fértil, predominando la cistitis. En la IU, además, concurrieron una serie de factores predisponentes como las nefrouropatías, la diabetes mellitus o la presencia de una sonda vesical permanente. Estos resultados son coincidentes con los publicados por otros autores<sup>18-20</sup>, que identifican como factores de riesgo para padecer una IU, además de los mencionados anteriormente, el ser portador de catéter o las inmunodeficiencias. Por el contrario, las infecciones ORL afectaron a pacientes más jóvenes, generalmente sin enfermedades de base ni factores de riesgo para contraer infecciones; el cuadro predominante era la faringoamigdalitis y, en general, se trataba de infecciones menos graves. Podemos decir que son infecciones con frecuencia atendidas en atención primaria, en concordancia con sus características clínicas, e incluso está descrito que su incidencia es mayor en el rango de edad de 3 a 15 años<sup>21</sup>, grupo de edad que quedaba fuera del presente estudio (> 14 años).

Las IIA agrupan a entidades clínicas heterogéneas que dificulta la uniformidad de los datos. La distribución topográfica de las afecciones en el abdomen, la edad con frecuencia por encima de los 30 años, el predominio en varones, la presencia de sepsis en uno de cada 5 pacientes y el índice de ingreso de uno de cada dos son similares a las descripciones existentes en la literatura<sup>22,23</sup>. Las IPPB no presentan características destacadas ni grandes diferencias respecto al resto de las infecciones y a lo ya conocido<sup>24,25</sup>. Predominan las infecciones no necrosantes y la utilización de la amoxicilina-clavulánico como antimicrobiano en dos terceras partes de los casos, sin diferencias destacables con otras series<sup>26</sup>. Las infecciones articulares fueron un pequeño porcentaje del total que hace difícil extraer conclusiones. Las infecciones neurológicas presentaron un alto índice de gravedad, de criterios de sepsis, de índices de ingreso y de empleo de antimicrobianos, como corresponde a estos cuadros clínicos<sup>27</sup>.

Dentro del apartado de miscelánea se incluye una gran variedad de procesos infecciosos, no relevantes individualmente, pero que globalmente suponen un porcentaje no desdeñable. El tratamiento de estos procesos supera las barreras de los SUH y, por tanto, deberían ser analizadas en estudios dirigidos a las enfermedades más dominantes.

En relación con los criterios de sepsis, que presentan un 6,2% de los pacientes, existe un ligero aumento respecto a lo conocido previamente<sup>4</sup>, de forma concordante con el aumento de edad, comorbilidad y los factores de riesgo de los pacientes atendidos. También debemos considerar que este aumento puede estar relacionado con una mejor identificación del paciente con sepsis, consecuencia de las campañas formativas realizadas en los últimos años. Sin embargo, debido a la ausencia de una toma adecuada de todas las constantes o a la presencia cada vez más habitual de pacientes con inmunosupresión o ancianos, donde los síntomas y signos clínicos son poco expresivos y dificultan su adecuada identificación, su frecuencia puede estar infravalorada en los SUH. En este sentido, la utilización de biomarcadores de infección aguda, como la procalcitonina, pueden ser de gran utilidad para la identificación precoz de estos pacientes y para la toma de decisiones clínicas, tanto de ubicación como de estrategia terapéutica<sup>28,29</sup>. Predomina la sepsis, y son poco frecuentes los pacientes con criterios de sepsis grave o *shock* séptico. La neumonía adquirida en la comunidad, la pielonefritis, la infección intraabdominal y las del SNC son las entidades que presentan mayor índice de sepsis al superar el 20%, lo cual es concordante con lo publicado en la literatura<sup>30-32</sup>.

En cuanto a la utilización de estudios microbiológicos, destaca que en más de la mitad de los pacientes no se realizó ninguna determinación. Este es un dato constante y refleja la sistemática de trabajo en los SUH<sup>33,34</sup>, donde los diagnósticos habitualmente son de presunción, basados en la historia clínica y exploraciones complementarias elementales y el tratamiento antibiótico es casi siempre empírico<sup>35</sup>. Sin embargo, comparado con el anterior estudio epidemiológico, existe un importante incremento en su solicitud (12,5% frente a 43,3%). Esto podría reflejar una mayor concienciación del *urgenciólogo* sobre la importancia que pueden tener los resultados para realizar posteriormente una terapia dirigida, ayudar tanto a la adecuación del tratamiento antibiótico (si éste es necesario), y disminuir la mortalidad del paciente<sup>14</sup>, como a desescalarlo (si es posible), como medida de control frente a la selección de bacterias resistentes, por una menor presión antibiótica<sup>36</sup>. En este sentido, quisiéramos destacar la necesidad de mantener fluidez en la comunicación con atención primaria, habida cuenta que el 67% de los pacientes asistidos por infección en los SUH son dados de alta y dirigidos a atención primaria sin conocer el resultado de los cultivos practicados.

Respecto al tratamiento antibiótico, sigue pre-

dominando el uso de la amoxicilina-clavulánico, seguido por las cefalosporinas y las fluorquinolonas. Estas últimas son las más utilizadas en pacientes con criterios de sepsis, probablemente porque las IRVB son la primera causa de sepsis y las fluorquinolonas son las más frecuentemente prescritas en ese modelo de infección.

Respecto al estudio previo, destaca la decreciente utilización de macrólidos en la IRVB y ORL. Posiblemente, el incremento de las resistencias descrito en la literatura frente a macrólidos de los principales patógenos respiratorios sea la causa de su escasa utilización. En la IRVB se ha producido también un descenso en la utilización de amoxicilina-clavulánico (27,3% frente a 29,9% en 2000) y cefalosporinas (10,3% frente a 30,4% en 2000) a favor de las quinolonas, que coincide con la publicación de numerosas guías de tratamiento en la última década que sitúan a éstas en la primera línea del tratamiento para este modelo de infección, por su completo espectro y ventajas farmacodinámicas.

Se ha registrado una disminución en el uso de los aminoglucósidos en la IU y, por el contrario, una frecuente prescripción de las quinolonas, a pesar de la elevada tasa de resistencias descritas en *E. coli* (superiores al 30%), principal agente etiológico de estas infecciones. Es cierto que su utilización es muy inferior a la descrita hace una década (67,3% frente al 25,4% actual), pero entonces no existían problemas de sensibilidad.

Se ha registrado además un aumento en la prescripción de carbapenémicos en IIA respecto al registro del año 2000, que puede estar en relación con la aparición en la última década de ertapenem, un fármaco de este grupo terapéutico sin actividad antipseudomónica y con buena cobertura frente a microorganismos comunitarios. Este ascenso en la prescripción de carbapenémicos en la IIA es menor al registrado en otras series<sup>37</sup>. Por último, en el análisis comparativo con el estudio epidemiológico del año 2000<sup>4</sup>, es también destacable que la cifra de pacientes a los que no les es prescrito tratamiento antibiótico es similar (18,5% frente a 19,1%), a pesar del aumento de la edad, la comorbilidad y los factores de riesgo observados durante la última década.

La interpretación de este dato puede ser variada y confusa. En el caso de la infección en el paciente ORL, con frecuencia de origen viral, no estaría justificado añadir un antibiótico. Lo mismo sucede en algunas bronquitis agudas o gastroenteritis estivales. En el caso de la infección neurológica, las encefalitis virales tampoco recibieron tratamiento antibiótico, sí antivírico. En otras

ocasiones, el tratamiento antimicrobiano se inicia en otras instancias distintas al SUH, por circunstancias particulares del paciente o logísticas del centro. Tal es el caso de las IIA u osteoarticulares quirúrgicas, en las que se administra en ocasiones el tratamiento en el propio quirófano. Más difícil resulta explicar la ausencia de tratamiento en la IU, en el que figuran pacientes no tratados o tratados con antibióticos inadecuados (ej. macrólidos). Ésta es la mejor justificación para la elaboración de protocolos, sesiones y guías de actuación desde las sociedades científicas.

En referencia al destino de los pacientes, existe un 20% de índice de ingresos en especialidades médicas y del 23,3% si sumamos los ingresos quirúrgicos y en la UCI. Este dato es superior al índice de ingresos general en adultos en los SUH y al estudio publicado en el 2000<sup>4</sup>, pero esto último se justifica por la mayor complejidad y gravedad de los pacientes que atendemos. En este punto, debe valorarse la existencia de dispositivos propios de urgencias (unidades de observación y corta estancia) que permiten una mejor utilización de los recursos sanitarios<sup>38</sup>, y a donde se destina un 8,9% de los pacientes, convirtiéndose en el segundo lugar de destino de los pacientes que no reciben el alta hospitalaria.

Si comparamos los resultados del presente estudio con otros realizados también en pacientes que acuden por infección a los SUH, pero en otros entornos, llama la atención un número inferior en nuestro trabajo de ingresos hospitalarios, ingresos en UCI y fallecimientos, cifrados, en estos trabajos, en alrededor del 80%, 7% y 3,5%, respectivamente<sup>39,40</sup>. Esta discordancia puede deberse a las diferencias en el diseño de los estudios. Ambos son estudios unicéntricos y que valoran la inclusión de los pacientes en función únicamente de la presencia o no de fiebre mayor de 38°C, mientras que en nuestro caso se incluyeron en función del juicio clínico del médico que les atendió. A este respecto, señalar que en muchas ocasiones el paciente no se presenta en urgencias con fiebre en ese rango, bien por estar inmunodeprimido o por haber tomado un antitérmico previamente a su consulta. Otro factor a considerar es que el punto de corte para la denominación de fiebre en el paciente anciano, población numéricamente importante en los SUH, es la temperatura timpánica mayor de 37,2°C<sup>41</sup>, cuestión no considerada en ninguno de los dos estudios. Por último, alrededor del 4-22% de los pacientes que acuden por fiebre pueden no presentar un cuadro de infección<sup>42</sup>. Estos factores pueden condicionar una mayor gravedad de los pacientes analizados al provo-



car un aumento del número de ingresos, tanto en hospitalización convencional como en la UCI. Por otra parte, estos estudios valoran la mortalidad durante todo el ingreso hospitalario, mientras que en el nuestro ésta se refiere únicamente a la producida en el ámbito del SUH.

Plantear un muestreo con carácter multicéntrico en todo el país y con un rango horario tan estrecho conlleva ciertas limitaciones en materia de criterios diagnósticos e incluso terapéuticos. El grupo INFURG-SEMES en este estudio registró el diagnóstico emitido por el clínico que atendió al paciente en su informe clínico, y por ello se asumen los márgenes de error que la patogénesis de ciertas enfermedades generan (ej. pericarditis, apendicitis, etc.) y la variabilidad interindividual en la recogida de datos de variables cualitativas.

En conclusión, las enfermedades infecciosas representan un porcentaje elevado de la labor asistencial en los SUH y su prevalencia ha aumentado en la última década. Las IRVB, las IU y las infecciones ORL continúan siendo los modelos de infección más frecuentes. Existe un aumento de gravedad de los procesos, puesto de manifiesto por el aumento de los pacientes que padecen sepsis a su llegada a los SUH. Los incrementos observados en la prevalencia, edad, comorbilidad y factores de selección de resistencias dibujan un perfil diferente del paciente atendido en los SUH respecto a los datos publicados en la pasada década, que traduce una mayor complejidad de los procesos, lo cual puede dificultar el diagnóstico, la evaluación y el manejo adecuado del paciente con infección en los SUH.

## Adenda

Otros miembros del grupo INFURGSEMES: Teresa Soriano (Hospital Vall d'Hebron), Carlos Herráiz de Castro (Hospital Virgen de la Luz), Sergio Navarro (Hospital de Alzira), Ana Álvarez (Hospital Mutua de Terrassa), Pablo Marchena (Hospital Sant Joan de Déu de Sant Boi de Llobregat y Hospital Moisès Broggi de Sant Joan Despí), Verónica Díez (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Zita Quintela (Hospital 12 de Octubre), Cristina Urdániz (Hospital Virgen del Camino), Nikole Velilla (Hospital de Navarra), María Sada (Hospital García Orcoyen), Julián Mozota (Hospital Clínico Lozano Blesa), María Ángeles Leciñena (Hospital Can Misses), Elena Díaz (Hospital de San Juan), Carmen Capdepon (Hospital Los Arcos), Ramón Perales (Hospital General Albacete), Juan Sánchez (Hospital Virgen de las Nieves), Coral Suero (Hospital Clínico de Málaga), Octavio Salmerón (Hospital Fundación Alcorcón), Carmen del Arco (Hospital de La Princesa), Beatriz Valle (Hospital Severo Ochoa), Francisco Javier Martín Sánchez (Hospital Clínico San Carlos), Esther Díaz (Hospital Puerta de Hierro), Javier Oñate (Hospital Universitario de Cruces), Miguel Ortega (Hospital de Galdakao), Manuel Fernández (Hospital San Eloy), Itziar Huarte (Hospital Donosti), Alejandro Juan Masie (Hospital Alto Deba), Carmen Andonegui (Hospital Mendaró), Reyes Yagüe (Hospital Txagorritxu), Dolores Carrión (Hospital Comarcal Mora d'Ebre), Salvador Sarrá (Hospital del Vendrell), Silvia Flores (Hospital Santa Tecla), Carmen Boqué (Hospital Universitari Joan XII), David Rodríguez (Hospital Comarcal d'Amposta), Cinta Saiz (Hospital Municipal de Badalona), Luis Lapuerta (Hospital Santa Bárbara), María José Antequera (Hospital El Bierzo), María Carmen Rivas (Hospital Virgen del Castañar), Jorge García (Hospital Clínico de Salamanca), Agustín

Arévalo (Hospital Virgen de la Vega), Raúl López (Hospital Río Hortega), Ana Isabel Carazo (Hospital Río Carrión), Sebastián Martínez (Hospital Virgen de la Concha), Carlos Avellaneda (Hospital de Segovia).

## Bibliografía

- Gutiérrez A, Martínez M. Infecciones en Urgencias. Nuevos retos para el siglo XXI. *Emergencias*. 2000;12:77-8.
- Lloret Carbó J, Puig Puyol X, Muñoz Casadevall J. Urgencias médicas. Análisis de 18.240 pacientes atendidos en el servicio de urgencias de un hospital general en el periodo de un año. *Med Clin (Barc)*. 1984;83:135-41.
- Olivan Ballabriga AS, Agudo Pascual O, Agorreta Ruiz J, Pinillos Echevarría MA, Etzebarria Lus M, Moros Borgoñón MA, et al. La patología infecciosa en el servicio de urgencias de un hospital terciario. *Emergencias*. 1998;10:S22-5.
- Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de Urgencias. *Emergencias*. 2000;12:80-90.
- Mensa J, Barberán J, Llinares P, Picazo JJ, Bouza E, Álvarez Lerma F, et al. Guidelines for the treatment on infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21:234-58.
- ATS Documents. "Guidelines for the managements of adults with hospital-acquired, ventilator associated and health care-associated pneumonia". *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388-416.
- Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Cueto MD, Gálvez J, et al. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect*. 2008;4:180-3.
- Levy MM, Fink M P, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8.
- Ebell MH, Afonso A. A systematic review of clinical decision rules for the diagnosis of influenza. *Ann Fam Med*. 2011;9:69-77.
- Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:659-66.
- Yoshikawa Thomas T. Epidemiology and Unique Aspects of Aging and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2000;30:931-3.
- Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:510-3.
- Yoshikawa TT. Antimicrobial resistance and aging: beginning of the end of the antibiotic era? *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:S226-S229.
- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000;118:146-55.
- Curns T, Holman RC, Sejvar JJ, Owings MF, Schonberger LB. Infectious Disease Hospitalizations Among Older Adults in the United States From 1990 Through 2002. *Arch Intern Med*. 2005;165:2514-20.
- Ortiz Rodríguez M, Mauri Plana M, Capdevila Morell JA. Manejo general y extrahospitalario del paciente con comorbilidad y sospecha de enfermedad infecciosa. Valoración del paciente febril y comorbilidad. *Medicine*. 2010;10:3373-80.
- Julián Jiménez A, Candel González FJ, Piñera Salmerón P, González del Castillo J, Moya Mir MS, Martínez Ortiz de Zarate M. Recomendaciones INFURG-SEMES: Manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. *Monografías de Emergencias*. 2009;3:1-21.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 2002;112:15-10.
- Alos JL. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clín*. 2005;23:3-8.
- Car J. Urinary tract infections in women: Diagnosis and management in primary care. *BMJ*. 2006;332:94-7.
- Consenso de ORL. Sociedad Española de Quimioterapia, Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico Facial, Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Sociedad Española de Medicina General, Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista, Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Documento de Consenso sobre tratamiento antimicrobiano de la faringoamigdalitis. *Rev Esp Quimioter*. 2003;16:74-88.
- Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Álvarez-Lerma F, et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. *Rev Esp Quimioter*. 2009;22:151-72.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:133-64.
- Ibáñez Barceló M, Pomar Solchaga V, Castañeda S. Infecciones de partes blandas. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:139-46.

- 25 Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Asociación Española de Cirujanos (AEC). Guía de tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos. *Rev Esp Quimioterap*. 2006;19:378-94.
- 26 Pallin DJ, Egan DJ, Pelletier AJ, Espinola JA, Hooper DC, Camargo CA. Increased US emergency department visits for skin and soft tissue infections, and changes in antibiotic choices, during the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Emerg Med*. 2008;51:291-8.
- 27 Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks E. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med*. 2006;354:44-53.
- 28 Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? *Emergencias*. 2012;24:343-5.
- 29 Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias*. 2012;24:348-56.
- 30 Bahagon Y, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM. Prevalence and predictive features of bacteremic urinary tract infection in emergency department patients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2007;26:349-52.
- 31 Nguyen NB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran FJ, Abraham E, Trzeciak S, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med*. 2006;48:28-54.
- 32 Tudela P, Lacoma A, Prat C, Mòdol JM, Giménez M, Barallat J, et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:685-90.
- 33 Cisneros JM, Sánchez M, Prados MT, Llanos C, Vigil E, Soto-Espinosa B, et al. Hemocultivos en el servicio de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:135-9.
- 34 Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med*. 2008;35:255-64.
- 35 Laguna P, Moya MS, García F, Salgado R, Calabrese S. Utilización de antibióticos en un servicio de urgencias hospitalario. Calidad de la prescripción. *Rev Clin Esp*. 1996;196:431-6.
- 36 Álvarez Lerma F, Sierra Camerino R, Álvarez Rocha L, Rodríguez Colomo O. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva*. 2010;34:600-8.
- 37 Nassisi D, Oishi ML. Evidence-based guidelines for evaluation and antimicrobial therapy for common emergency department infections. *Emerg Med Pract*. 2012;14:1-28.
- 38 Juan A, Salazar A, Álvarez A, Pérez JR, García L, Corbella X. Effectiveness and safety of an emergency department short-stay unit as an alternative to standard inpatient hospitalisation. *Emerg Med J*. 2006;23:833-7.
- 39 Limper M, Eeftinck Schattenkerk D, de Kruif MD, van Wissen M, Brandjes DP, et al. One-year epidemiology of fever at the Emergency Department. *Neth J Med*. 2011;69:124-8.
- 40 Knott JC, Tan SL, Street AC, Bailey M, Cameron P. Febrile adults presenting to the emergency department: outcomes and markers of serious illness. *Emerg Med J*. 2004;21:170-4.
- 41 Norman DC, Yoshikawa TT. Fever in the elderly. *Infect Dis Clin North Am*. 1996;10:93-9.
- 42 Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Critical Care*. 2007;11:R60.

## Epidemiology of infections treated in hospital emergency departments and changes since 12 years earlier: the INFURG study of the Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES)

Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, Chanovas Borrás MR, Ruiz Grinspan M, García Lamberechts EJ, Ibero Esparza C, Moya Mir M, González Martínez F, Candel González JF en representación del grupo INFURGSEMES

**Objectives:** To estimate the prevalence of infectious disease treated in Spanish hospital emergency departments and to describe the characteristics and management of patients with infections and their clinical course in comparison with a cohort studied 12 years earlier.

**Methods:** Multicenter descriptive, cross-sectional study of 49 Spanish emergency departments on the 10th and 20th day of each of 12 months. To estimate prevalence we registered cases in which the diagnosis was infection, noting the location of infection and the total number of times the patient was attended during the study period. To describe patient characteristics and management, we recorded demographic data, concomitant diseases, risk factors for multidrug resistant infection, microbiologic tests ordered, antibiotic treatments prescribed, destination on discharge, and mortality before discharge.

**Results:** The prevalence of infectious diseases in the participating emergency departments was 14.3% (4.6%, respiratory tract; 3.2% urinary tract; 2.1%, ear-nose-throat; 1.6%, skin and soft-tissues; and 2.8% other). Infections related to diabetes mellitus, heart disease, or chronic obstructive pulmonary disease accounted for 4543 (39.8%) of the total, and 707 (6.2%) patients had sepsis on arrival. Microbiology was not ordered in 6463 cases (56.7%), and amoxicillin-clavulanic acid was the most frequently prescribed antibiotic, used in 3600 cases (31.6%). A total of 1022 patients (9%) were already taking antibiotics when they came to the emergency department. Forty-six patients (0.5%) died before discharge from the department and 2653 (23.3%) were hospitalized.

**Conclusions:** Patients with infections, especially involving the respiratory or urinary tracts, account for a large proportion of the Spanish hospital emergency department caseloads studied. We observed an increase in the prevalence of infection in comparison with the study 12 years earlier. Patients in the recent study were older, were more often septic, and had more concomitant diseases and more risk factors for multidrug resistant infections. [*Emergencias* 2013;25:368-378]

**Keywords:** Infections. Epidemiology. Emergency health services. Antibiotics. Mortality. Sepsis. Bacteremia.





## ***“CARACTERÍSTICAS Y CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS”***

## ***“CHARACTERISTICS AND EPIDEMIOLOGICAL CHANGES FOR PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN HOSPITAL EMERGENCY DEPARTMENTS”***

### **Autores:**

*Agustín Julián Jiménez<sup>1\*</sup>, Juan González del Castillo<sup>2</sup>, Mikel Martínez Ortiz de Zárate<sup>3</sup>, Francisco Javier Candel González<sup>4</sup>, Pascual Piñera Salmerón<sup>5</sup>, Manuel S. Moya Mir<sup>6</sup>.* En representación del grupo INFURG-SEMES.

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario de Toledo. Toledo, España.

<sup>2</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España.

<sup>3</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, España.

<sup>4</sup>Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España.

<sup>5</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Reina Sofía, Murcia, España.

<sup>3</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España.

### **\*Autor para la correspondencia:**

Agustín Julián-Jiménez

Servicio de Urgencias

Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España.

Avda. de Barber nº 30. C.P: 45.004. Toledo

Correo electrónico: agustinj@sescam.jccm.es

**Conflicto de interés:** ninguno declarado.

**Becas o ayudas:** no se han recibido.



## RESUMEN

**Introducción:** El objetivo de este artículo es determinar la prevalencia de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en los servicios de urgencias (SU) y conocer las características y los cambios epidemiológicos más relevantes de los pacientes con NAC en la última década.

**Métodos:** Estudio descriptivo con análisis transversal, multicéntrico en 49 SU españoles los días 10 y 20 de cada mes durante un periodo de 12 meses. Se incluyeron todos los pacientes con el diagnóstico de NAC, de infección respiratoria y de infección. Se registraron todos los pacientes atendidos en los SU.

**Resultados:** La prevalencia de la NAC ha aumentado entre los pacientes del SU en la última década del 0,85% al 1,35%,  $p < 0,001$ . El 51% se registraron en pacientes con 70 o más años. El 69,8 % tenían alguna enfermedad de base y el 17,8% alguno de los factores de riesgo para desarrollar infección. El 11,7% cumplían criterios de sepsis, 4,6% de sepsis grave y el 3% shock séptico. El 37% de los pacientes reciben el alta desde el SU.

**Conclusiones:** El impacto y prevalencia de la NAC en los SU ha aumentado en la última década. La NAC es la causa más frecuente de sepsis, sepsis grave y shock séptico, de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y de fallecimiento por enfermedad infecciosa.

### Palabras clave:

Neumonía adquirida en la comunidad. Epidemiología. Servicios de Urgencias. Infección respiratoria.

## ABSTRACT:

**Introduction:** The aim of this paper is to determine the prevalence of community-acquired pneumonia (CAP) in the emergency department (ED) and know the characteristics and the most relevant epidemiological changes for patients with CAP in the last decade.

**Methods:** A descriptive cross-sectional analysis was realized at 49 Spanish ED on the 10<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> day of each of 12 months. All patients with infections, respiratory infection or CAP diagnosis were included. We register all the patients attended in the ED during the study.

**Results:** CAP has increased its prevalence among patients in the ED in the past decade (0,85% to 1.35%,  $p < 0.001$ ). 51% were 70 or more years old. 69.8% had some underlying disease and 17.8% had any risk factor for developing infection. 11.7% met sepsis criteria, 4.6% severe sepsis and 3% septic shock. 37% of patients were directly discharged from the ED.

**Conclusions:** The impact and prevalence of CAP in the ED has increased in the last decade. CAP is the most common cause of sepsis, severe sepsis and septic shock, intensive care units admission and death due to infectious disease.

### Keywords:

Community-acquired pneumonia. Epidemiology. Emergency Departments. Respiratory tract infection.

## INTRODUCCIÓN

Los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) atienden un gran número de pacientes con procesos infecciosos (10-15% de todas las urgencias), y las infecciones de vías respiratorias bajas (IVRB) representan alrededor de 1/3 de todas las infecciones diagnosticadas en dichos servicios<sup>1,2</sup>.

Por su impacto de salud pública, tasa de ingresos (20-65%), morbilidad y mortalidad (10-14%), destaca la neumonía adquirida en la comunidad (NAC)<sup>3,4</sup>. Además, en su presentación clínica se revela como la causa de la mayoría de los casos de sepsis (S), sepsis grave (SG) y shock séptico (SS) diagnosticados en los SUH, así como de la mayor parte (9%) de los pacientes que ingresan en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y de los fallecimientos en los SUH, en relación con las enfermedades infecciosas<sup>5</sup>. Por ello se considera a la neumonía como la infección más grave del parénquima pulmonar que representa la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en nuestro entorno y ocupa el sexto lugar de las causas de muerte en general<sup>3,5</sup>.

En España, y al no ser enfermedad de declaración obligatoria<sup>6</sup>, la incidencia de la NAC no es bien conocida, se estima en torno a 1,6-2 casos/1.000 habitantes/año, cifra que aumenta en épocas de epidemia vírica y de invierno y es superior en pacientes mayores de 65 años, enfermos crónicos o con enfermedades debilitantes, fumadores y con hábito enólico<sup>3,7</sup>. De ahí que, según las características de la población atendida en cada SUH y la época del año, puedan existir variaciones significativas en su incidencia y prevalencia. Hace años se estimó de forma global su incidencia en los SUH y se sabe que, paralelamente a otros procesos infecciosos, ésta aumenta año tras año y, se conoce, que al menos el 75-80% de todas las NAC diagnosticadas son valoradas en los SUH<sup>3,5</sup>. Por todo ello y para mejorar su manejo resulta de gran interés conocer los cambios ocurridos en los últimos años en la epidemiología y en las características de los pacientes. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia y el impacto de la NAC en los SUH españoles, así como el perfil, características y manejo de los pacientes que la padecen. Y, además, conocer los cambios epidemiológicos más relevantes ocurridos en la última década al comparar sus resultados con los de estudios previos metodológicamente similares ya existentes.

## MÉTODOS

Estudio descriptivo, transversal, desarrollado en 49 SUH españoles (ver anexo) durante los días 10 (de 0 a 12 horas) y 20 (de 12 a 24 horas) de cada mes durante un periodo de 12 meses consecutivos (octubre de 2010 a septiembre de 2011). Se incluyeron a todos los pacientes con el diagnóstico clínico de NAC (con confirmación radiológica), de IRVB y de infección en general (independientemente de su localización y etiología), y se registró a todos los pacientes atendidos en dicho periodo en los SUH. No se incluyeron los pacientes de Obstetricia y Ginecología y de Pediatría (menores de 14 años). El estudio utilizó, para estos subgrupos de pacientes, la base de datos general recogida por el Grupo INFURG-SEMES (grupo de estudio de infecciones en Urgencias de SEMES) y una metodología similar a estudios epidemiológicos previos con el objeto que nuestro estudio y éstos fueran

comparables<sup>1,2,8</sup>. El estudio fue aprobado por el CEIC del Hospital de Basurto. Para cada paciente se recogieron las siguientes variables: demográficas (edad, sexo), de comorbilidad (diabetes mellitus, cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica-EPOC-, hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica, infección por el VIH, neoplasia sólida y neoplasia hematológica), factores de riesgo de infección y posible multirresistencia (tratamiento inmunosupresor, portador de sonda vesical o catéter central, ingreso hospitalario previo en los últimos tres meses, antibiótico previo en el último mes y procedencia de una institución de cuidados prolongados o residencia de ancianos), estudios microbiológicos solicitados en el SUH (hemocultivos, cultivo de esputo, antígenos en orina para neumococo y Legionella), destino del paciente (alta, área de observación, unidad de corta estancia-UCE-, planta de hospitalización, UCI o fallecimiento durante su estancia en el SUH), presencia o no de criterios clínicos de S, SG o SS, antibiótico prescrito y tipo de infección diagnosticada en función de la pertenencia a tres grupos: 1.- NAC; 2.- Resto de IRVB como la bronquitis aguda, agudización de EPOC, absceso pulmonar, bronquiectasias sobreinfectadas; 3.- Resto de infecciones distintas a la NAC. El registro de las variables se realizó mediante un formulario on-line. Los distintos criterios y parámetros fueron definidos previamente por el grupo y difundidos a los integrantes de cada SUH participante por el investigador principal de cada centro según las recomendaciones y definiciones de las guías seleccionadas<sup>4,5</sup>.

Se utilizó la frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas y la media con su desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas. Se utilizó la ji cuadrado o el test exacto de Fisher, cuando procedió, para las variables cualitativas y la t de Student para las cuantitativas. Las comparaciones se realizaron mediante razones de prevalencia (RP) o diferencias de medias (difm.) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se consideró estadísticamente significativa un valor de  $p < 0,05$ , cuando el IC95% de la RP excluyó el valor 1 y para la difm. el valor 0. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.0.

## RESULTADOS

En los días de registro se atendieron a 79.654 enfermos en los SUH (11.399 por un proceso infeccioso: 14,3%), de los que 3.685 eran IRVB (4,6% de todos los atendidos en el SUH y 32,3% de todas las infecciones). De éstas un total de 1.083 eran NAC (29,4% de las IRVB y 9,5% de todas las infecciones) y 2602 (60,6%) otras IRVB. La NAC supuso el 1,35% de todos los pacientes vistos en el SUH. En la tabla 1 se muestran los datos de las características de los pacientes de los tres grupos comparados. Entre los resultados más relevantes destacan: La edad media de los casos de NAC fue superior a la del resto de infecciones vistas en el SUH ( $65 \pm 20$  vs  $52 \pm 23$  años,  $p < 0,001$ ) y a la de las demás IRVB ( $65 \pm 20$  vs  $63 \pm 21$  años,  $p = 0,003$ ). Algo más del 50% de los casos de NAC se registraron en los pacientes con 70 o más años. Mientras que este subgrupo sólo representó el 29,4% del resto de infecciones atendidas en el SUH ( $p < 0,001$ ). En cuanto al sexo existió predominio de hombres en la NAC (58,4%) y en resto de IRVB (53,6%), frente a una mayor proporción de mujeres en el resto de infecciones atendidas en el SUH (52,2%),  $p < 0,001$ .

**Tabla 1: Características de los pacientes con NAC y otras infecciones en el SUH**

	Resto de IRVB (n=2602)	NAC (n= 1083)	Resto de Infecciones (n =10.316)
<b>Edad media años (DE)</b>	<b>63 (21)</b>	<b>65 (20)</b>	<b>52 (23)</b>
Mediana (rango)	70 (14-101)	71 (14-103)	50 (14-104)
<b>Grupos etarios</b>			
14-29 años	259 (9,9%)	62 (5,7%) <sup>a,b</sup>	2221 (21,5%)
30-49 años	458 (17,6%)	209 (19,3%) <sup>b</sup>	2883 (27,9%)
50-69 años	594 (22,8%)	254 (23,5%)	2161 (20,9%)
70-89 años	1153 (44,3%)	459 (42,4%) <sup>b</sup>	2743 (26,5%)
> 90 años	138 (5,3%)	99 (9,1%) <sup>a,b</sup>	308 (2,9%)
<b>Sexo</b>			
Hombre	1395 (53,6%)	633 (58,4%) <sup>a,b</sup>	4934 (47,8%)
Mujer	1207 (46,3%)	450 (41,6%)	5382 (52,2%)
<b>Comorbilidad</b>			
Diabetes	485 (18,6%)	215 (19,9%) <sup>b</sup>	1295 (12,5%)
Cardiopatía	666 (25,6%)	283 (26,1%) <sup>b</sup>	1418 (13,7%)
EPOC	854 (32,8%)	218 (20,1%) <sup>a,b</sup>	1114 (10,8%)
Hepatopatía	79 (3 %)	45 (4,2%)	231 (2,2%)
IRC	162 (6,2%)	83 (7,7%) <sup>b</sup>	441 (4,3%)
Infección por VIH	28 (1 %)	24 (2,2%) <sup>a,b</sup>	78 (0,7%)
Neoplasia	254 (9,7%)	127 (11,7%) <sup>b</sup>	735 (7,1%)
Neo hematológica	54 (2 %)	37 (3,4%) <sup>a,b</sup>	156 (1,5%)
<b>Factores de riesgo de infección /multirresistencia</b>			
Institucionalizado	125 (4,8%)	111 (10,2%) <sup>a,b</sup>	381(3,7%)
Tratamiento inmunosupresor	130 (4,9%)	96 (8,9%) <sup>a,b</sup>	432 (4,2%)
Antibiótico previo (1 mes)	291 (11,8%)	137 (12,7%) <sup>b</sup>	885 (8,6%)
Ingreso previo (3 meses)	127 (4,9%)	76 (7%) <sup>a,b</sup>	361 (3,5%)
Portador de catéter	8 (0,3%)	10 (0,9%) <sup>a,b</sup>	47 (0,5%)
Portador de sonda uretral	25 (1 %)	17 (1,6%)	159 (1,5%)
CDVP	8 (0,3%)	5 (0,5%)	23 (0,2%)

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; IVRB: infección de vías respiratorias bajas; SUH: servicio de urgencias hospitalarias; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRC: insuficiencia renal crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; CDVP: consumidor de drogas vía parenteral.

<sup>a</sup> = significación estadística ( $p<0,05$ ) al comparar los pacientes con NAC con el grupo del resto de IRVB

<sup>b</sup>= significación estadística ( $p<0,05$ ) al comparar los pacientes con NAC con el grupo del resto de infecciones

Un total de 69,8 % de los pacientes con NAC tenían alguna enfermedad de base. En comparación con el resto de infecciones diagnosticadas en el SUH se encuentra una mayor y significativa ( $p<0,001$ , en todos los casos) presencia de diabetes (19,9% vs 12,5%), cardiopatías (26,1% vs 13,7%), EPOC (20,1% vs 10,8%), insuficiencia renal (7,7% vs 4,3%), infección por VIH (2,2% vs 0,8%), neoplasia sólida (11,7% vs 7,1%) y neoplasia hematológica (3,4% vs 1,5%). Con respecto al resto de IRVB no se encuentran diferencias significativas en la presencia de enfermedades de base (ver tabla 1) a favor de la NAC, salvo en relación a la existencia de infección por el VIH (2,2% vs 1%,  $p=0,005$ ) y neoplasias hematológicas (3,4% vs 2%,  $p=0,008$ ).

El 17,8% de los pacientes con NAC tenían alguno de los considerados factores de riesgo para desarrollar infección y/o selección de microorganismos residentes. En comparación con el resto de infecciones se encontró, de forma mayor y significativa (con  $p<0,05$  en todos los casos), antecedentes de: institucionalización (10,2% vs 3,7%), tratamiento inmunodepresor (8,9% vs 4,2%), toma de antibiótico en el mes previo (12,7% vs 8,6%), ingreso en los tres meses previos (7% vs 3,5%) y ser portador de catéter (0,9% vs 0,5%). No hay diferencias significativas en cuanto a los portadores de

sonda uretral (1,6% vs 1,5%,  $p=0,934$ ) y consumidores de drogas vía parenteral (CDVP) (0,5% vs 0,2%,  $p=0,181$ ). Y respecto al resto de IRVB también se encontraron diferencias (con  $p<0,05$ ) en la tasa de pacientes institucionalizados (10,2% vs 4,8%), con tratamiento inmunodepresor (8,9% vs 4,9%), ingreso previo (7% vs 4,9%) y portadores de catéter (0,9% vs 0,3%) a favor de la NAC. Pero no se encontraron en la toma de antibiótico en mes previo (12,7% vs 11,8%,  $p=0,230$ ), en ser portadores de sonda uretral (1,6% vs 1 %,  $p=0,684$ ) y en la existencia de CDVP (0,5% vs 0,3%,  $p=0,472$ ).

En referencia a la gravedad de la presentación clínica de los pacientes con NAC comparando con el resto de infecciones en el SUH (tabla 2) se encontraron diferencias ( $p<0,001$ ) en relación a la frecuencia de pacientes diagnosticados de síndrome séptico en cualquiera de sus estadios (19,3% vs 4,4%): con criterios de S sin hipotensión (11,7% vs 3,2%), SG (4,6% vs 0,8%) y SS (3% vs 0,4%), lo que se traduce en un RP mayor en el caso de los pacientes con NAC de 2,94 (IC95%: 2,50-3,46); 2,85 (IC95%: 2,23-3,64) y 3,21 (IC95%: 2,39-4,31), respectivamente.

En la tabla 2 se muestra el destino de los pacientes desde el SUH. Solo en 37% de los pacientes con NAC reciben el alta desde el SUH (27,1% de forma directa y el 9,8% tras permanecer en observación), a diferencia del resto de infecciones (75,8%). Además los pacientes con NAC ingresan en UCI con una frecuencia mucho mayor que el resto de infecciones (2,6% vs 0,1%) y fallecen en el propio SUH (2,6% vs 0,2%).

**Tabla 2: destino y gravedad clínica de los pacientes con NAC y con otras infecciones en el SUH**

	NAC (n=1083)	Resto de infecciones (n=10.316)	Valor p
<b>DESTINO</b>			
ALTA	293 (27,1%)	7202 (70 %)	<0,001
OBSERVACIÓN	106 (9,8%)	600 (5,8%)	<0,001
UCE	38 (3,5%)	135 (1,3%)	<0,001
PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN	594 (54,8%)	2352 (22,8%)	<0,001
UCI	26 (2,4%)	7 (0,1%)	<0,001
FALLECEN EN SUH	26 (2,4%)	20 (0,2%)	<0,001
<b>GRAVEDAD CLÍNICA</b>			
SÍNDROME SÉPTICO	209 (19,3%)	454 (4,4%)	<0,001
SEPSIS	127 (11,7%)	330 (3,2%)	<0,001
SEPSIS GRAVE	50 (4,6%)	83 (0,8%)	<0,01
SHOCK SÉPTICO	32 (3%)	41 (0,4%)	<0,01

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; SUH: servicio de urgencias hospitalarias; UCE: unidad de corta estancia; UCI: unidad de cuidados intensivos.

En cuanto a las pruebas para el diagnóstico microbiológico se solicitó un cultivo de esputo en 164 casos de las NAC (15,1%) y en 371 (34,3%) muestras para la detección de antígenos en orina. En 471 (43,5%) de las NAC se obtuvieron hemocultivos, cifra significativamente mayor ( $p<0,001$ ) que en resto de infecciones donde solo se extrajeron en 1.188 (11,5%).

En la tabla 3 se describen los tratamientos antibióticos prescritos en el SUH más frecuentemente en la NAC y su comparativa con los utilizados en el grupo de otras IRVB y en el del resto de infecciones. Las fluorquinolonas (con clara predilección por levofloxacino en más del 50% de los casos,  $p<0,001$ ) y en segundo lugar los betalactámicos (amoxicilina-ácido clavulánico en 22,3% y las cefalosporinas de 3ª generación en 15,3%) son los antimicrobianos más prescritos en el SUH para la NAC. Las cefalosporinas

de 3ª generación (ceftriaxona-cefotaxima) son los prescritos con más frecuencia en casos de S, SG y SS. No se empleó tratamiento antibiótico en 35 casos (1,6%) de las NAC, con diferencias respecto al resto de infecciones ( $p<0,001$ ), donde hasta en el 20,1% de las ocasiones no se indicó tratamiento antimicrobiano.

**Tabla 3: Antibióticos prescritos en el SUH a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y en otras infecciones**

	Resto de IRVB (n=2602)	NAC (n= 1.083)	Resto de Infecciones (n =10.316)
<b>Fluorquinolonas</b>	999 (38,4%)	609 (56,2%) <sup>a,b</sup>	2095 (20,3%)
Levofloxacino	774 (29,7%)	550 (50,8%) <sup>a,b</sup>	953 (9,2%)
Moxifloxacino	185 (7,1%)	51 (4,7%) <sup>a,b</sup>	223 (2,2%)
Ciprofloxacino	40 (1,5%)	8 (0,7%) <sup>b</sup>	919 (8,9%)
<b>Betalactámicos</b>	1020 (39,2%)	439 (40,5%) <sup>b</sup>	4732 (45,9%)
Amoxicilina/ampicilina	48 (1,8%)	6 (0,6%) <sup>a,b</sup>	216 (2,1%)
Amoxi-clavulánico	762 (38,5%)	241 (22,3%) <sup>a,b</sup>	3359 (32,6%)
Cefalosporina 2ª G	34 (1,3%)	9 (0,8%) <sup>b</sup>	360 (3,5%)
Ceftriaxona-cefotaxima	95 (3,6%)	166 (15,3%) <sup>a,b</sup>	556 (5,4%)
Ceftazidima-cefepime	29 (1,1%)	17 (1,5%) <sup>b</sup>	74 (0,7%)
Macrólidos	109 (4,2%)	66 (6,1%) <sup>b</sup>	220 (2,1%)
Imipenem-meropenem	34 (1,3%)	42 (3,9%) <sup>a,b</sup>	234 (2,3%)
Ertapenem	3 (0,1%)	18 (1,7%) <sup>a,b</sup>	110 (1,1%)
Piperacilina-Tazobactam	28 (1,1%)	33 (3%) <sup>a,b</sup>	175 (1,7%)
Clindamicina	6 (0,2%)	16 (1,5%) <sup>a,b</sup>	97 (0,9%)
Aminoglucósidos	15 (0,6%)	9 (0,8%) <sup>b</sup>	253 (2,5%)
Otros	3 (0,1%)	11 (1%) <sup>b</sup>	54 (0,5%)
Sin tratamiento antibiótico	454 (17,4%)	35 (1,6%) <sup>a,b</sup>	2075 (20,1%)

SUH: servicio de urgencias hospitalarias; IRVB: infecciones respiratorias de vías bajas; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; G: generación; Otros: Glucopéptido, linezolid, tigeciclina.

<sup>a</sup> = significación estadística ( $p<0,05$ ) al comparar los pacientes con NAC con el grupo del resto de IRVB

<sup>b</sup>= significación estadística ( $p<0,05$ ) al comparar los pacientes con NAC con el grupo del resto de infecciones

## DISCUSIÓN

A la vista de los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos afirmar que la prevalencia y el porcentaje de pacientes con NAC respecto al total de los pacientes atendidos en el SUH (al igual que la del resto de infecciones) han aumentado significativamente en la última década. Al comparar con los datos de los estudios epidemiológicos previos<sup>1,8</sup> se confirma un aumento en la proporción de las procesos infecciosos respecto a todos los pacientes atendidos en el SUH [14,3% vs 10,3%,  $p<0,001$ , con RP 1,38 (IC95%:1,36-1,39)]; un aumento de las IRVB en el SUH [4,6% vs 3,2%,  $p<0,001$ , con RP 1,43 (IC95%: 1,40-1,47)] y un aumento de la incidencia de la NAC entre el total de pacientes atendidos en el SUH [1,35% vs 0,85%,  $p<0,001$ , con RP 1,12 (IC95%:1,07-1,19)]. Datos que coinciden con los comunicados en distintos estudios sobre la NAC en los SUH en el último año<sup>9,10</sup>. Un reciente estudio<sup>9</sup> en el área de Toledo entre 2008-2011 publica una incidencia de NAC en el SUH del 0,92-0,98% y una prevalencia de 3,21-4,12 casos/1000 habitantes/año en dicho periodo. Resultados que se mantienen muy parecidos durante el año 2012: 0,96% de todas las urgencias corresponden a NAC y la prevalencia de ésta es de 3,5 casos/1.000 habitantes/año<sup>10</sup>.

En relación a las características de los pacientes diagnosticados de NAC ha existido un aumento de la edad media [de  $61 \pm 21$  a  $65 \pm 20$  años, difm. de casi 4 años,  $p<0,001$ , RP 3,8 (IC95%: 3,35-4,25)]

respecto a los estudios de hace más de diez años<sup>1</sup>. También ha aumentado el número de pacientes con NAC  $\geq 70$  años (del 41% al 51,5%,  $p < 0,001$ ), posiblemente en relación con el incremento de la expectativa de vida junto con la mayor coexistencia de comorbilidades en los pacientes con NAC respecto a los estudios previos<sup>1,8</sup>. En la actualidad el 69,8% de los pacientes con NAC diagnosticados en los SUH tiene alguna comorbilidad. De manera que en los pacientes con NAC han aumentado la existencia de diabetes (19,9%), cardiopatías (26,1%), EPOC (20,1%), hepatopatías (4,2%), insuficiencia renal crónica (7,7%), de neoplasias sólidas (11,7%) y de las hematológicas (3,4%).

Por otro lado, un total de 17,8% de los pacientes con NAC tenían alguno de los considerados factores de riesgo para desarrollar infección y/o selección de microorganismos resistentes. Destaca el tratamiento inmunosupresor que se ha incrementado del 2% al 8,9% en las NAC respecto a estudios previos de hace más de diez años<sup>1</sup>,  $p < 0,001$ . Y aunque en números absolutos acuden menos pacientes con VIH por problemas agudos a los SUH que hace una década, éste es un factor claramente relacionado con el diagnóstico de NAC<sup>11</sup> al estar presente en el 2,2% de los casos frente al 0,7% en otras infecciones.

En referencia a la gravedad de la presentación clínica de los pacientes con NAC también se ha incrementado el porcentaje de S (11,7%), SG (4,6%) y SS (3%), aunque estos datos globales son claramente inferiores (52%, 14,2% y 3,9%, respectivamente) respecto a otros estudios recientes unicéntricos<sup>9,10</sup>, lo que creemos está en clara relación con el infradiagnóstico habitual del síndrome séptico que se realiza en todos los niveles asistenciales<sup>12</sup>.

La solicitud de pruebas para el diagnóstico microbiológico desde el SUH como la detección de antígenos en orina (34,3%) y el cultivo de esputo (15,1%) ha aumentado de forma significativa ( $p < 0,001$ ) respecto a los realizados hace una década<sup>1,8</sup>, a pesar de que su utilidad es controvertida para el tratamiento empírico<sup>13</sup>. Pero, sobre todo, la obtención de hemocultivos (en el 43,5% de todas las NAC), que ya se realiza en dos de cada tres pacientes que requieren un ingreso hospitalario, es la exploración complementaria más solicitada desde los SUH. Aunque nuestro estudio no ha considerado otras exploraciones complementarias en la valoración diagnóstica y pronóstica en la NAC, cabe señalar que los biomarcadores se han mostrado como herramientas de gran ayuda en la atención de los pacientes con NAC en los SUH<sup>14</sup>, especialmente en los más graves (S, SG y SS) e inmunodeprimidos, por lo que en un futuro próximo puede llegar a ser una prueba complementaria muy interesante<sup>15</sup>.

También se puede decir que en la actualidad los pacientes que son dados de alta directamente o tras permanecer en observación desde el SUH se han incrementado en los últimos diez años<sup>8</sup> (21,8% al 36,9%) de forma muy significativa en posible relación con el mejor manejo que se hace de la NAC en los SUH<sup>9</sup> y las alternativas a la hospitalización convencional disponibles hoy en día, en especial las UCE<sup>16,17</sup>.

En cuanto a los antimicrobianos prescritos es evidente que ha habido un cambio muy significativo, esperable según las recomendaciones de las guías clínicas<sup>3-5</sup>, aunque no se analizó en este estudio su adecuación. En monoterapia o en terapia combinada son las fluorquinolonas (56,2%), y dentro de estas el levofloxacino (50,8%), los antimicrobianos más prescritos, seguidas de los betalactámicos (40,5%) entre los que destacan amoxicilina-clavulánico (22,3%) y las cefalosporinas de

3ª generación (15,3%). Hace una década solo al 8% de las NAC se les indicaba una fluorquinolona en el SUH<sup>1,8</sup>. Por otro lado resulta llamativo que 35 pacientes (1,6%) con NAC no reciban la indicación de recibir antibióticos en el SUH, lo que sí tendría explicación en otras IRVB e infecciones en el SUH si se estimara una etiología vírica.

Para finalizar, debemos tener en consideración que nuestro estudio se ha llevado a cabo en el ámbito de 49 SUH distintos (ver adenda), con las limitaciones que todo ello conlleva en cuanto a la no disponibilidad en ciertos casos de acceso a pruebas microbiológicas y sus resultados, el rango horario específico que implica ciertas limitaciones y la variabilidad existente entre los diagnósticos emitidos por los clínicos, por lo que debemos asumir márgenes de error y la citada variabilidad interindividual en la recogida de datos.

En conclusión, el impacto de la NAC en los SUH es muy importante y ha aumentado en la última década, junto con su incidencia, al representar el 1,35% de todos los pacientes atendidos. La NAC es la causa más frecuente de S, SG y SS en los SUH, de ingreso en UCI y de fallecimiento por enfermedad infecciosa. Por ello, coincidiendo con otros autores<sup>12,18</sup>, creemos necesaria la existencia en todos los SUH de un protocolo o “Código NAC”, similares a los existentes en el síndrome coronario agudo, en el ictus y en otras enfermedades “tiempo-dependientes”<sup>19</sup>.

**Adenda:**

*Los hospitales participantes son:* Hospital Universitario de Basurto, Hospital Reina Sofía de Murcia, Hospital de Bellvitge de Barcelona, Hospital de Tortosa Verge de la Cinta de Tortosa, Hospital de Henares de Coslada, Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, Hospital Virgen de la Luz de Cuenca, Hospital de Alzira, Hospital Mutua de Terrassa, Hospital Sant Joan de Déu de Sant Boi de Llobregat, Hospital Moisès Broggi de Sant Joan Despí, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, Hospital 12 de Octubre de Madrid, Hospital Virgen del Camino de Pamplona, Hospital de Navarra, Hospital García Orcoyen de Estella, Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza, Hospital Can Misses de Ibiza, Hospital de San Juan de Alicante, Hospital Los Arcos del Mar Menor, Hospital General Albacete, Hospital Virgen de las Nieves de Granada, Hospital Clínico de Málaga, Hospital Fundación Alcorcón, Hospital de La Princesa de Madrid, Hospital Severo Ochoa de Leganés, Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Hospital Puerta de Hierro de Madrid, Hospital Universitario de Cruces de Bilbao, Hospital de Galdakao, Hospital San Eloy de Barakaldo, Hospital Donosti, Hospital Alto Deba de Mondragón, Hospital Mendaro, Hospital Txagorritxu de Vitoria-Gasteiz, Hospital Comarcal Mora d'Ebre de Tarragona, Hospital del Vendrell, Hospital San Pau i Santa Tecla de Tarragona, Hospital Universitari Joan XII de Tarragona, Hospital Comarcal d'Amposta de Tarragona, Hospital Municipal de Badalona, Hospital Santa Bárbara de Soria, Hospital El Bierzo de Ponferrada, Hospital Virgen del Castañar de Béjar, Hospital Clínico de Salamanca, Hospital Virgen de la Vega de Salamanca, Hospital Río Hortega de Valladolid, Hospital Río Carrión de Palencia, Hospital Virgen de la Concha de Zamora, Hospital de Segovia.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Grupo para el estudio de la infección en Urgencias. SEMES. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de Urgencias. Emergencias 2000; 12:80-89.
- 2.- Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, en representación del grupo INFURG-SEMES. Estudio INFURG-SEMES: Epidemiología de las Infecciones en los Servicios de Urgencias Hospitalarios y evolución en la última década. Emergencias. 2013;25:368-78.
- 3.- Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P, et al. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc). 2013;140:223.e1-223.e19.



- 4.- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell D, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:S27-72.
- 5.- Julián-Jiménez A, Candel FJ, Pinera P, González del Castillo J, Moya MS, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. *Monografías de Emergencias*. 2009;3:1-21.
- 6.- Urtiaga M, Zabala A. Situación de las enfermedades de declaración obligatoria (EDO) en Navarra. 2001. *An Sist Sanit Navar*. 2002;25:47-58.
- 7.- Almiral J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Colia P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community acquired pneumonia in adults: a population based study. *Eur Respir J*. 2000;15:757-63.
- 8.- Picazo JJ, Mascias Cadavid C, Herreras A, Moya Mir MS, Pérez-Cecilia E y grupo de estudio DIRA. La infección respiratoria en los servicios de urgencias hospitalarios. Estudio DIRA. *Emergencias* 2002;14:155-9.
- 9.- Julián-Jiménez A, Parejo Miguez R, Cuenca Boy R, Palomo de los Reyes MJ, Laín Terés N, Lozano Ancín A. Intervenciones para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad desde el servicio de urgencias. *Emergencias*. 2013;25:379-92.
- 10.- Julián-Jiménez A, Timón J, Laserna EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo-de los Reyes MJ, Cabezas-Martínez A, et al. Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.015>.
- 11.- Perelló R, Miró O, Camón S, Sánchez M, Miró JM, Marcos MA, et al. Aproximación al valor pronóstico de diferentes marcadores identificables en urgencias en pacientes VIH con neumonía: Valor de la PCR. *Emergencias*. 2013;25:268-72.
- 12.- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165-228.
- 13.- Ferré Losa C, Llopis Roca F, Jacob J, Juan A, Palom Rico X, Bardés I, et al. Evaluación de la utilidad de la tinción de Gram del esputo para el manejo de la neumonía en urgencias. *Emergencias*. 2011;23:108-11.
- 14.- Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol J.M, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias*. 2012; 24:348-56.
- 15.- Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? *Emergencias*. 2012; 24:343-5.
- 16.- Epelde F, Iglesias-Lepine, Anarte L. En plena crisis económica: coste y efectividad de las unidades de corta estancia hospitalarias. *An Sist Sanit Navar*. 2012;35:469-75.
- 17.- Juan A, Jacob J, Llopis F, Gómez-Vaquero C, Ferré C, Pérez-Mas JR, et al. Análisis de la seguridad y eficacia de una unidad de corta estancia en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Emergencias*. 2011. 23:175-82.
- 18.- Ewig S, Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency: time for an aggressive intervention to lower mortality. *Eur Respir J*. 2011;38:253-60.
- 19.- Jiménez X, Espila JL. Códigos de activación en urgencias y emergencias. La utilidad de priorizar. *An Sist Sanit Navar*. 2010;33(Supl. 1):77-88.

# Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias

AGUSTÍN JULIÁN JIMÉNEZ<sup>1,2</sup>, FRANCISCO JAVIER CANDEL GONZÁLEZ<sup>2</sup>, PASCUAL PIÑERA SALMERÓN<sup>2</sup>, JUAN GONZÁLEZ DEL CASTILLO<sup>2</sup>, MANUEL S. MOYA MIR<sup>2</sup>, MIKEL MARTÍNEZ ORTIZ DE ZARATE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Coordinador. Servicio de Urgencias. Hospital Virgen de la Salud de Toledo. Coordinador de INFURG-SEMES (Grupo Infecciones en Urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias). <sup>2</sup>Grupo de trabajo Infecciones Respiratorias de INFURG-SEMES.

## 1. Introducción

Durante el año 2008, el Grupo INFURG-SEMES (Grupo Infecciones en Urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) ha liderado la elaboración de distintos documentos de consenso donde se recogen las recomendaciones básicas para el manejo de algunas enfermedades infecciosas. En esta monografía vamos a revisar las relacionadas con las infecciones de vías respiratorias bajas (IVRB): "Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias"<sup>1</sup>, fruto del trabajo del grupo creado por INFURG-SEMES (Grupo Infecciones en Urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) y TIR-SEPAR (Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) y "Manejo antimicrobiano de la agudización de la EPOC en Urgencias"<sup>2</sup> que representa un resumen adaptado para los servicios de urgencias hospitalarios (SSUHH) del tercer documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>3</sup>. Este último documento fue realizado conjuntamente por seis Sociedades Científicas, una de ellas la SEMES. Aunque los contenidos de ambos trabajos tratan distintos aspectos como conceptos, criterios de evaluación hospitalaria, clasificaciones de gravedad o pronósticas, estudios complementarios, medidas terapéuticas... la base fundamental de ellos es la actualización de las pautas de tratamientos antibióticos, que la mayoría de ocasiones son empíricos. Para ello, debemos tener en cuenta el riesgo y las consecuencias de la utilización innecesaria o no adecuada del tratamiento antimicrobiano, que se originan por la gran variabilidad injustificada de su uso<sup>4,5</sup>, la escasa adhesión del médico de urgencias (MU) a las guías de práctica clínica

(GGPPCC) en su quehacer diario<sup>5-7</sup>, y el obviar las características farmacocinéticas-farmacodinámicas (FC-FD) a la hora de elegir la pauta más adecuada<sup>8</sup>. Está suficientemente demostrado que la adaptación de las GGPPCC suponen múltiples beneficios para el paciente (morbi-mortalidad) y para el nicho ecológico y la comunidad (con estabilización y disminución de las resistencias)<sup>9</sup>. Por esta razón, junto con otras como el gran impacto médico e importante frecuencia con la que se atienden a los pacientes con NAC (neumonía adquirida en la comunidad) y AEPOC (agudización de la EPOC) en los SSUHH, las peculiaridades del trabajo en nuestros servicios y la posibilidad detectada de mejora global del manejo de estos dos cuadros, justificamos el empeño en realizar estas recomendaciones desde INFURG-SEMES. Estamos convencidos que éstas pueden contribuir a disminuir la variabilidad en su manejo y así su morbi-mortalidad, y por tanto mejorar el manejo global de la NAC y la AEPOC en los SSUHH, como ya demostró el magnífico estudio de Capelastegui et al<sup>10</sup>, al que hemos copiado y seguido muchos<sup>11</sup>.

Los SSUHH atienden un gran número de pacientes con procesos infecciosos, el 10,4% del total (5-15% según variaciones estacionales y tipo de hospital)<sup>12</sup>. Las IVRB representan en los SSUHH el 3,2-9,6% de las asistencias (33% de todas las infecciones), dependiendo del mes del año y la coincidencia con epidemias víricas respiratorias (gripe)<sup>12-14</sup>. Por su impacto médico y social, tasa de ingresos, morbilidad y mortalidad, destacan la AEPOC<sup>3,15</sup> y la NAC<sup>16</sup>. Por ello y por la implicación bacteriana en estos dos cuadros, ya sea primaria o secundaria a una infección vírica (50-70% y más del 85% respectivamente)<sup>3,16</sup> analizaremos los puntos clave epidemiológicos, etiológicos, microbiológicos, así como las resistencias e implicaciones terapéuticas en relación con las características FC-FD de las familias de antimicrobianos utilizados frente a los patógenos más habituales e importantes en la IVRB.

Con el respaldo científico de los grupos de trabajo de SEMES y SEPAR, y la evaluación externa rigurosa de los documentos, queremos concienciar a todos, empezando por nosotros, de las ventajas que se derivan de adaptar una GPC a nuestros SSUHH según sus propias características epidemiológicas (resistencias y patrón de aislamientos locales, que debemos conocer). Los SSUHH son trascendentales con sus actuaciones en la evolución de los pacientes:

En el caso de la AEPOC, el fracaso clínico (20-25% casos) y el incremento de los costes por ello (hasta 63% del coste total) lamentablemente se originan de la mala adecuación de las pautas de tratamiento iniciales<sup>6,17</sup>. Debemos perseguir la rápida curación clínica y microbiológica (erradicación) para disminuir la posibilidad de fracaso terapéutico y aumentar la seguridad del paciente<sup>3</sup>.

En el caso de la NAC, la administración del tratamiento antimicrobiano adecuado en las primeras cuatro horas desde el diagnóstico disminuye la mortalidad y va asociada a una menor estancia hospitalaria, mayor diagnóstico microbiológico y mejor adecuación de los ingresos y altas<sup>10,11,16</sup>.

En la actualidad no hay investigación de antibióticos nuevos en el campo de las IVRB, y por ello, el escenario en los próximos años va a tener a los mismos actores en la inmensa mayoría de las ocasiones; cuatro familias de antimicrobianos (aminopenicilinas con/sin inhibidores de penicilinasas, macrólidos, cefalosporinas y fluoroquinolonas) serán los principales protagonistas, por lo que se hace necesario ser rigurosos en su correcto y racional uso hoy en día, para garantizar que su actividad y eficacia permanezcan en el futuro próximo.

Además de la optimización del tratamiento, cuando realmente está indicado, los médicos debemos evitar la prescripción innecesaria a pacientes que no sufren infección bacteriana<sup>3,18</sup>.

## 2. Bases para la elección de la pauta antibiótica adecuada

La elección de la pauta antimicrobiana adecuada debe realizarse dependiendo de la posible etiología esperable (microorganismo causal), los patrones de sensibilidades y resistencias locales, las características FC-FD de cada familia y cada antibiótico y las situaciones epidemiológicas y características particulares del paciente (edad, comorbilidad, contraindicaciones, historial alérgico, etc.).

**Tabla 1.** Bacterias implicadas en la AEPOC y NAC

Microorganismo	NAC (%) EPOC (%)	Agudización
No identificado	40-60*	40-90
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19-26	20
<i>Haemophilus influenzae</i>	3-5	40
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	6-10	†
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1-2	8-10
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	8-12	†
<i>Legionella pneumophila</i>	2-8	†
<i>Enterobacteriaceae spp</i>	1-6	5-9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1-3	5-7
<i>Staphylococcus aureus</i>	1-2	6-8
Anaerobios	†	†
<i>Coxiella burnetii</i>	1	†
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	1	†
Infecciones Mixtas‡	8-14	†

AEPOC: agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NAC: neumonía adquirida en la comunidad. \*Se estima que en el 30-40 % de casos no filiados la etiología es neumocócica. †Datos no confirmados, controvertidos o con menos de 2% de frecuencia. ‡Considerándose infección mixta la coinfección de bacterias más frecuente: *S. pneumoniae* o *H. influenzae* con gérmenes intracelulares o "atípicos". Nota: Frecuencias globales sin distinguir entre grupos de gravedad en NAC y AEPOC. Adaptada de 3, 16, 19, 20, 21.

### 2.1. Etiología y factores predisponentes de las IVRB

Las bacterias involucradas con más frecuencia son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus parainfluenzae*, bacilos gramnegativos, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, bacterias anaerobias y, en función de aspectos geográficos y epidemiológicos, *Coxiella burnetii* y *Chlamydomphila psittaci*<sup>19</sup> (Tabla 1). Consideramos a *S. pneumoniae* y *H. influenzae* como "los patógenos clave" de las IVRB.

– En la AEPOC la etiología infecciosa está presente en el 75% de los casos, siendo en el 70% bacteriana. Los gérmenes implicados con más frecuencia son *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* y *C. pneumoniae*. En pacientes con EPOC grave-muy grave y en los que necesitan ventilación mecánica existen más probabilidades de originarse por bacilos gramnegativos (*E. coli*, *K. pneumoniae*, etc.) y *Pseudomonas aeruginosa* (Tabla 2). Las demás infecciones se deben a virus (gripe A y B, paragripal, sincitial respiratorio, adenovirus, coronavirus, etc.) y a otros gérmenes: *M. pneumoniae*, *S. aureus*, etc.<sup>3,17</sup>.

– En la NAC no se alcanzará el diagnóstico microbiológico en el 40-60% de los casos, cifra que será bastante superior en los SSUHH. De forma global, el agente más frecuente es *Streptococcus pneumoniae* (20-65%), incluso se estima que hasta en el 30-40% de casos no diagnosticados por métodos convencionales la etiología es neumocócica.

**Tabla 2.** Factores de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*

- En los casos de hospitalización y/o tratamiento antibiótico en los 3-4 meses previos.
- Si más de cuatro agudizaciones en el año previo (ciclos de antibióticos).
- Si el paciente tiene obstrucción grave o muy grave al flujo aéreo (FEV<sub>1</sub> < 50%).
- Pacientes con tratamiento prolongado con corticosteroides.
- Cultivo previo durante una AEPOC o conocimiento de colonización previa por *P. aeruginosa*.

FEV<sub>1</sub>: Volumen forzado espiratorio en el primer segundo. AEPOC: agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Adaptada de citas 3, 21.

Por ello y por su morbilidad se considera al *S. pneumoniae* como el “patógeno clave”<sup>16</sup>.

En una revisión, que incluía 41 publicaciones en países europeos (12 españolas) la etiología se relacionó según el paciente requiriera o no hospitalización<sup>21,22</sup> (Tabla 3). Las series españolas confirman estos datos y reflejan que la estratificación pronóstica de la NAC se correlaciona con la etiología<sup>23</sup>. Ésta suele ser monomicrobiana excepto en las neumonías aspirativas, producidas por múltiples microorganismos de la orofaringe. Aunque hay que tener en cuenta que en el 12-18% de los casos, los virus aparecen implicados, y que en un 8-14% se encuentran asociaciones de varios patógenos (“etiología mixta”, la mayoría *S. pneumoniae* más *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae*)<sup>16,20</sup>. Esto último, junto con la frecuencia de *M. pneumoniae* (similar o mayor que el propio *S. pneumoniae*) en los pacientes donde se decide tratamiento domiciliario, hará necesario que el tratamiento empírico oral tenga cobertura y actividad adecuada para ambos.

Por otro lado debemos recordar que existen una serie de condicionantes epidemiológicos que predisponen a los pacientes a padecer NAC por determinados agentes (Tabla 4).

**Tabla 3.** Etiología de la NAC

Microorganismo	Total	Tratamiento domicilio	Hospitalizados	Ingresados en UCI
No identificados	40-60%	≥60%	44%	42%
<i>S. pneumoniae</i>	19-26%	19%	26%	22%
Atípicos*	3-22%	22%	18%	3%
<i>Legionella spp</i>	2-8%	2%	4%	8%
<i>H. influenzae</i>	3-5%	3%	4%	5%
<i>S. aureus</i>	0,2-8%	0,2%	1%	8%
Enterobacterias	0,4-7%	0,4%	3%	7%
Virus	5-18%	12-18%	11%	5%
Mixtas†	8-14%	–	–	–

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; UCI: unidad de cuidados intensivos. \*Considerando a *M. pneumoniae* (el más frecuente), *C. pneumoniae*, *C. psittaci* y *C. burnetii*, ya que separamos a *Legionella spp* por sus características clínico-epidemiológicas particulares. †Asociaciones más habituales: *S. pneumoniae* más *C. pneumoniae* o *M. pneumoniae*. Adaptada de referencias 16, 21-23.

**Tabla 4.** Condiciones clínico-epidemiológicas relacionadas con patógenos específicos

Pacientes ancianos	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , bacilos gramnegativos, <i>L. pneumophila</i> , anaerobios, virus influenza A y B, <i>M. catarrhalis</i>
Pacientes ancianos e institucionalizados	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , bacilos gramnegativos, <i>P. aeruginosa</i> , <i>C. pneumoniae</i> , anaerobios
EPOC, tabaquismo	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i>
Bronquiectasias, fibrosis quística	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , anaerobios, <i>S. aureus</i>
Internos en prisiones	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Contacto con pájaros, aves y animales de granja	<i>Chlamydia psittaci</i>
Contacto con caballos o ganado	<i>Coxiella burnetii</i>
Contacto con conejos	<i>Francisella tularensis</i>
Epidemia de gripe	Virus influenza, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
Boca séptica, aspiración	Polimicrobiana, anaerobios
Infección VIH avanzada	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>P. jiroveci</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Usuarios de drogas vía parenteral	<i>S. aureus</i> , anaerobios
Tratamiento esteroideo	<i>S. aureus</i> , <i>Aspergillus spp</i> , <i>L. pneumophila</i>
Comorbilidad (diabetes, hepatopatía, I. renal)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , bacilos gramnegativos
Uso reciente de antibióticos	<i>S. pneumoniae</i> resistente, <i>P. aeruginosa</i>
Mediterráneo: Levante y Cataluña	<i>L. pneumophila</i>
Exposición aire acondicionado, torres de refrigeración, agua caliente	<i>L. pneumophila</i>
Zona norte: País Vasco, Cantabria, norte de Castilla-León y Aragón	<i>Coxiella burnetii</i>

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Adaptada de referencias 16, 24.

## 2.2. Resistencias de las bacterias y actividad de los antibióticos

Las resistencias de los patógenos respiratorios a los antimicrobianos aumentan fundamentalmente como consecuencia del consumo de éstos<sup>25</sup>, muchas veces desmesurado e inadecuado,

así como por la mala cumplimentación de los tratamientos, incorrectas indicaciones e insuficiente posología por no tener en cuenta las propiedades FC-FD de los propios antimicrobianos<sup>8,9,26</sup>, éstas hoy en día esenciales para conseguir el éxito terapéutico. España es uno de los países más afectados, con tasas de consumo de antibióticos muy elevadas en la Unión Europea y a nivel mundial<sup>25</sup>.

En la actualidad, la gran mayoría (80-95%) de los tratamientos para las IVRB son empíricos en los SSUHH, por lo que la elección del antibiótico correcto (Tabla 5), es decir, aquel que tenga el adecuado espectro antimicrobiano, mejores propiedades FC-FD, menores resistencias y probabilidad de originarlas, mayor curación clínica en el menor tiempo, mayor actividad y erradicación de los patógenos ("curación microbiológica")... será fundamental para tener garantía y eficacia en el tratamiento<sup>27,28</sup>. Pero también, cuando se disponga de técnicas diagnósticas rápidas (antigenuria, tinción gram) que orienten la etiología en los SSUHH, se deberá optar por los fármacos de mayor actividad y rapidez antibacteriana frente a los gérmenes confirmados (p. ej: *Streptococcus pneumoniae* o *Legionella pneumophila*), ya que la importancia de administrar el antibiótico más activo, lo más rápi-

do posible, influye en la evolución, mortalidad y desarrollo de resistencias para los patógenos clave, sobre todo en los pacientes más graves en la AEPOC y en la NAC independientemente del grado de PSI (*Pneumonia Severity Index*)<sup>28-31</sup>.

Aunque deberíamos conocer e interpretar las resistencias locales actualizadas de todos los gérmenes respiratorios, según el área geográfica donde trabajemos, hay que resaltar la situación actual de los patógenos clave: *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

### 2.2.1. Resistencias de *Streptococcus pneumoniae*

La resistencia a betalactámicos se debe a los cambios en las dianas a las que se unen (PBP o proteínas fijadoras de penicilina) para ejercer su acción, que consiste en inhibir la síntesis del péptidoglicano y la pared celular por bloqueo de las PBP, provocando su lisis osmótica y activando varias enzimas hidrolíticas<sup>8,9</sup>. Por lo tanto, este tipo de resistencia no surge por la presencia de betalactamasas, que requerirían la asociación de algún inhibidor, como el ácido clavulánico. En la actualidad, en función de las distintas comunidades, existe una estabilización de las resistencias de alto nivel ("alta resistencia"). El *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) considera sensibles (S) a la penicilina a las cepas con CMI (Concentración Mínima Inhibitoria)  $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$ , con resistencia intermedia (RI) aquellas cuyas CMI están entre  $0,12$  y  $1 \mu\text{g/ml}$  y como resistentes (R) ("alta resistencia") las cepas con  $\text{CMI} \geq 2 \mu\text{g/ml}$ <sup>32</sup>. Globalmente en España encontramos el 22% (16-40% según comunidades) de resistencia a la penicilina (R y RI), entre 5-12% a amoxicilina con/sin clavulánico, 25-35% a cefalosporinas de 2ª generación (cefuroxima-ceftaxol) y  $< 3\%$  a cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima y cefditoren pivoxilo)<sup>25,26</sup>. Hay que señalar que en el año 2008 el CLSI (*Clinical Laboratory Standards Institute*) distinguió de forma arbitraria, con el objeto de diferenciar la actividad y el fracaso clínico debido a las concentraciones alcanzadas, los puntos de corte de las CMI para definir las cepas resistentes de *Streptococcus pneumoniae* a los betalactámicos en infecciones meningéas y no meningéas. Para las primeras se mantuvieron los puntos de corte comentados antes, pero para la infección no meningéa consideraron como cepas S a penicilina si la  $\text{CMI} \leq 2 \mu\text{g/ml}$ , RI con  $\text{CMI} = 4 \mu\text{g/ml}$  y como R si  $\text{CMI} \geq 8 \mu\text{g/ml}$ <sup>33</sup>. En nuestro medio las cepas aisladas con  $\text{CMI} \geq 4 \mu\text{g/ml}$  son poco frecuentes, lo que permitiría el tratamiento de una NAC o AEPOC por *Streptococcus pneumoniae* (sólo cuando esté confirmado que éste es el único patógeno implicado) con dosis altas de amoxicilina en la mayoría de los casos (por ejemplo  $2 \text{ g}/125 \text{ mg}/12 \text{ horas}$  de amoxicilina-clavulánico de dispensación sostenida)<sup>34</sup>.

**Tabla 5.** Características del antimicrobiano ideal en el tratamiento de IVRB (NAC y AEPOC)

- Mayor espectro antimicrobiano ante los gérmenes implicados.
- Mayor actividad antibacteriana (sobre todo frente a los patógenos clave).
- Capacidad de erradicación microbiana.
- Parámetros FC-FD más favorables (entre otros: CMI, ABC, ABC/CMI, T > CMI, EPA,  $\text{C}_{\text{max}}/\text{CMI}$ ).
- Eficacia clínica global.
- Rapidez de curación del proceso.
- Alargar el tiempo entre agudizaciones (en la EPOC).
- Menor tiempo en conseguir acción bactericida.
- Mayor concentración en el foco; mayor penetración intracelular (MC, PMN) y en tejidos pulmonares (líquido de revestimiento epitelial, mucosa bronquial).
- Menor tasa de resistencias.
- Menor probabilidad de originar mutantes e inducción de resistencias.
- Mayor seguridad y tolerancia.
- Mejor posología: mínimas dosis diarias (mejor una) con el menor tiempo de tratamiento.
- Estar recomendado por las principales sociedades científicas relacionadas.
- Menor coste económico.

IVRB: infecciones de vías respiratorias bajas; AEPOC: agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; FC: farmacocinéticos; FD: farmacodinámicos; CMI: concentración mínima inhibitoria; ABC: área bajo la curva; ABC/CMI: "Área bajo la curva inhibitoria" o cociente entre el área bajo la curva y la CMI (se relaciona con la eficacia de fluoroquinolonas y azitromicina); T > CMI: tiempo que la concentración sérica está por encima de la CMI (se relaciona con la eficacia de los  $\beta$ -lactámicos, eritromicina y claritromicina); EPA: efecto postantibiótico;  $\text{C}_{\text{max}}/\text{CMI}$ : cociente entre la  $\text{C}_{\text{max}}$  y la CMI (se relaciona con la eficacia de fluoroquinolonas y aminoglucósidos);  $\text{C}_{\text{max}}$ : concentración sérica máxima alcanzada; MC: macrófagos; PMN: polimorfonucleares. Adaptado de cita 28.



La resistencia a macrólidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina) es muy importante, 36,9% (18-60% según comunidades)<sup>25,26</sup>. En España el fenotipo de resistencia a macrólidos más frecuente (89,9%) es el MLSB (Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas B) constitutivo, codificado por genes *ermB*, que confiere resistencia de alto nivel (CMI > 64 µg/ml) a todos los macrólidos y lincosamidas. El fenotipo M (macrólidos) supone sólo el 9,7%, codificado por genes *mefA* que confiere resistencia de bajo nivel (CMI 1-16 µg/ml) a macrólidos de 14 átomos (eritromicina, claritromicina) y de 15 átomos (azitromicina), y sensibilidad a macrólidos de 16 átomos (josamicina, midecamicina) y lincosamidas (clindamicina). Esta diferencia será importante a la hora de plantear pautas de tratamientos empíricos. Es frecuente la asociación entre la resistencia a los macrólidos con la disminución de sensibilidad a penicilina (encontramos 5-15% de cepas resistentes a macrólidos entre las cepas S a penicilina y esta proporción asciende al 47-61%, entre las cepas R y con RI a penicilina)<sup>8,9,26</sup>. Para telitromicina (cetólido) las resistencias son muy bajas (<1%)<sup>9</sup>, aunque este antimicrobiano está hoy en día en desuso.

Pero una realidad emergente e inquietante es la resistencia que se está detectando en distintos países, incluido el nuestro, de *Streptococcus pneumoniae* a levofloxacino (entre 1-6%) fruto de posologías subóptimas para alcanzar un área bajo la curva inhibitoria (ABC/CMI) suficiente para impedir que surjan mutantes resistentes<sup>28,35-39</sup>. Los mecanismos de resistencia de las fluoroquinolonas surgen por alteraciones en las dianas donde actúan, la Topoisomerasa IV y la ADN-girasa. Cuando se producen cambios en el gen que codifica a la Topoisomerasa IV (*ParC* y *ParE*) se puede determinar resistencia a levofloxacino, pero no a moxifloxacino (aunque sí aumentan las CMI<sub>90</sub> para las bacterias que la portan). Para que se produzca resistencia a moxifloxacino debería aparecer otra mutación más, la que implicara a la ADN-girasa (*GyrA* y *GyrB*)<sup>39</sup>. Como cada mutación aumenta 4 veces la CMI para *Streptococcus pneumoniae*, y la CMI inicial de levofloxacino es mayor que la de moxifloxacino (4-8 veces), se explica que puedan aparecer resistencias al primero y no al segundo antimicrobiano, que necesitaría una doble mutación para tener posibilidad de originarlas. El intervalo de concentración donde se pueden seleccionar mutantes resistentes o “ventana de selección de mutantes” no aparece con la concentración plasmática de moxifloxacino a lo largo del tiempo con dosis de 400 mg/día, pero se mantiene durante horas en el caso de administrar 500 mg/día de levofloxacino, lo que explica la posibili-

dad de desarrollo de resistencias durante el tratamiento con esta posología<sup>37-40</sup>.

### 2.2.2. Resistencias de *Haemophilus influenzae*

La situación de *H. influenzae* dependerá de la proporción de cepas productoras de betalactamasas (TEM-1, ROB-1) en cada área geográfica, globalmente en España las encontramos alrededor del 20-25% de los casos (según regiones y publicaciones 16-40%)<sup>41</sup>.

Por este mecanismo la resistencia a las aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina) se sitúa entre el 32-48%. Las resistencias a fluoroquinolonas (moxifloxacino y levofloxacino) y a amoxicilina-clavulánico son anecdóticas (< 1%). Pero variará para cada cefalosporina; cefuroxima y cefaclor (5-15%) y cefotaxima, ceftriaxona y cefditoren (< 1%). Las resistencias a macrólidos pueden variar del 13-26% para claritromicina, pero es menor para azitromicina por su mayor actividad intrínseca *in vitro*<sup>42,43</sup>.

### 2.2.3. Resistencias de *Moraxella catarrhalis*

En los últimos años, se ha producido un gran incremento de las cepas productoras de betalactamasas, entre 75-95% en la actualidad, (BRO-1 en el 90%, BRO-2 y BRO-3)<sup>44</sup>, lo que determinará su amplia resistencia a las aminopenicilinas (> 60%). Para las fluoroquinolonas (moxifloxacino, levofloxacino), amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima, cefditoren) se puede decir que “no hay resistencias”. Las resistencias de las cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima) se establecen en torno al 5%. Para los macrólidos, la resistencia a claritromicina es menor que la de *H. influenzae*, teniendo azitromicina mejor actividad *in vitro*<sup>42,43</sup>.

### 2.2.4. Resistencias de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*

Las aminopenicilinas con/sin inhibidores de betalactamasas y cefalosporinas de 2ª y 3ª generación no son activas para *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila*<sup>8,9</sup>.

Para *M. pneumoniae* no existen resistencias a fluoroquinolonas (aunque moxifloxacino es más activo que levofloxacino). Para los macrólidos es anecdótica (azitromicina es el más activo) y tampoco se encuentra para telitromicina<sup>45,46</sup>.

Para *C. pneumoniae* no existen resistencias para las fluoroquinolonas ni para los macrólidos, siendo claritromicina el antibiótico más activo<sup>8,26,45</sup>.

Para *L. pneumophila* no existen problemas de resistencias, aunque moxifloxacino y levofloxacino son más activos que los macrólidos.

**Tabla 6.** Actividad de antimicrobianos frente a patógenos respiratorios más frecuentes

Gérmenes respiratorios	Gran actividad	Actividad	Insuficiente actividad	Nula actividad
<i>S. pneumoniae</i>	Moxifloxacino Cefalosporinas 3ª G Telitromicina	Levofloxacino Amoxi-clavulánico Cefalosporinas 2ª G	Macrólidos** Ampicilina Penicilina	–
<i>H. influenzae</i>	Moxifloxacino Levofloxacino Amoxi-clavulánico Cefalosporinas 3ª G	Telitromicina Cefalosporinas 2ª G Azitromicina Claritromicina	Eritromicina Ampicilina	Penicilina
Intracelulares o atípicos*	Moxifloxacino Levofloxacino Telitromicina	Macrólidos**	–	Penicilina Cefalosporinas 2ª y 3ª G Ampicilina-amoxicilina Amoxi-clavulánico

Las columnas “gran actividad y con actividad” incluyen las posibilidades para tratamiento en monoterapia. Cefalosporinas de 2ªG: cefuroxima y cefaclor. Cefalosporinas de 3ªG: ceftriaxona, cefotaxima y cefditoren. \*Intracelulares o atípicos: *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila*. \*\*Se consideran conjuntamente eritromicina, claritromicina y azitromicina (ver texto para más detalles). Adaptada de citas 8, 9, 26, 28.

Dentro de éstos, azitromicina es más activa que claritromicina<sup>45</sup>.

En la Tabla 6 se relacionan los microorganismos con la actividad de los antibióticos.

Los datos de S y R a los que nos hemos referido se basan fundamentalmente en la CMI, pero hay que conocer para cada antimicrobiano qué parámetros FC-FD son los más adecuados y los mejores predictores de eficacia clínica y microbiológica (Tabla 7).

La CMI<sub>90</sub> o concentración mínima que inhibe el crecimiento del 90% de cepas estudiadas se fija individualmente para cada fármaco y cada bacteria. Por todo ello, resulta adecuado comparar conjuntamente las CMI<sub>90</sub> de los distintos fármacos más utilizados frente a los patógenos respiratorios y estimar su actividad (Tablas 6 y 8). Además, la CMI resulta imprescindible para interpretar y conocer cualquier otro parámetro FC-FD.

### 2.3. Características farmacocinéticas-farmacodinámicas de los antibióticos

La farmacocinética analiza la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos que determinan las concentraciones que alcanzan éstos en suero y tejidos. La farmacodinamia se ocupa de la interrelación entre la concentración del fármaco y las bacterias en el foco, determinando su actividad antimicrobiana a lo largo del tiempo<sup>9</sup>.

Las propiedades FC-FD son herramientas imprescindibles a la hora de elegir una pauta terapéutica hoy en día. Para cada familia de antibióticos, más aún para cada antimicrobiano, hay que conocer y valorar determinados parámetros (Tabla 7) que condicionarán su actividad, capacidad de respuesta clínica y de éxito terapéutico, al mismo tiempo que determinarán la posibilidad de originar mutantes que hagan aparecer cepas resistentes<sup>8</sup>.

Podemos clasificar los antibióticos en grupos diferenciados:

2.3.1. Antibióticos tiempo dependientes: betalactámicos (Figura 1). El parámetro más adecuado se relaciona con el hecho que el fármaco se mantenga el mayor tiempo posible por encima de la sensibilidad

**Tabla 7.** Principales parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos

CMI	Concentración mínima del antibiótico que impide el crecimiento bacteriano. (CMI <sub>90</sub> inhibición del 90% de las bacterias). Se mide en mg/l o en µg/ml.
CMB	Concentración mínima que disminuye el tamaño del inóculo bacteriano en ≥ 99,9%. Suele ser 1-2 veces la CMI en los antibióticos bactericidas. (CMB <sub>90</sub> destrucción del 90% de las bacterias).
CPM	Concentración preventiva de mutantes: concentración más baja del antimicrobiano capaz de prevenir el crecimiento de las mutantes de primer paso.
VPM	Ventana de selección de mutantes: rango de concentraciones en el cual las mutantes resistentes son selectivamente favorecidas durante el tratamiento antibiótico.
EPA	Efecto postantibiótico: Tiempo (en horas) tras la exposición del antibiótico que persiste su efecto o que tarda la bacteria en poder volver a multiplicarse.
C <sub>max</sub>	Concentración máxima del fármaco alcanzada en el plasma. Se mide en mg/ml.
C <sub>max</sub> /CMI	Cociente inhibitorio: cociente y relación entre la C <sub>max</sub> y la CMI.
Pico>CMI	Máxima concentración alcanzada por encima de la CMI.
T <sub>max</sub>	Tiempo (en minutos u horas) desde la administración hasta alcanzar la C <sub>max</sub> .
T > CMI	Tiempo sobre la CMI: tiempo en el que la concentración del antibiótico permanece sobre la CMI entre dos dosis o administraciones.
ABC	Área bajo la curva: aquella situada por debajo de las concentraciones del antimicrobiano a lo largo del tiempo, representa “la cantidad de antibiótico” puesta a disposición del organismo tras su administración. Se mide en mg/ml/min.
ABC/CMI	Área bajo la curva inhibitoria: cociente y relación entre el ABC y la CMI. Se relaciona directamente con la eficacia e inversamente con la posibilidad de aparición de resistencias. Es la exposición total al antibiótico.

Adaptada de cita 28.

**Tabla 8.** Actividad *in vitro* CMI<sub>90</sub> (μg/ml)

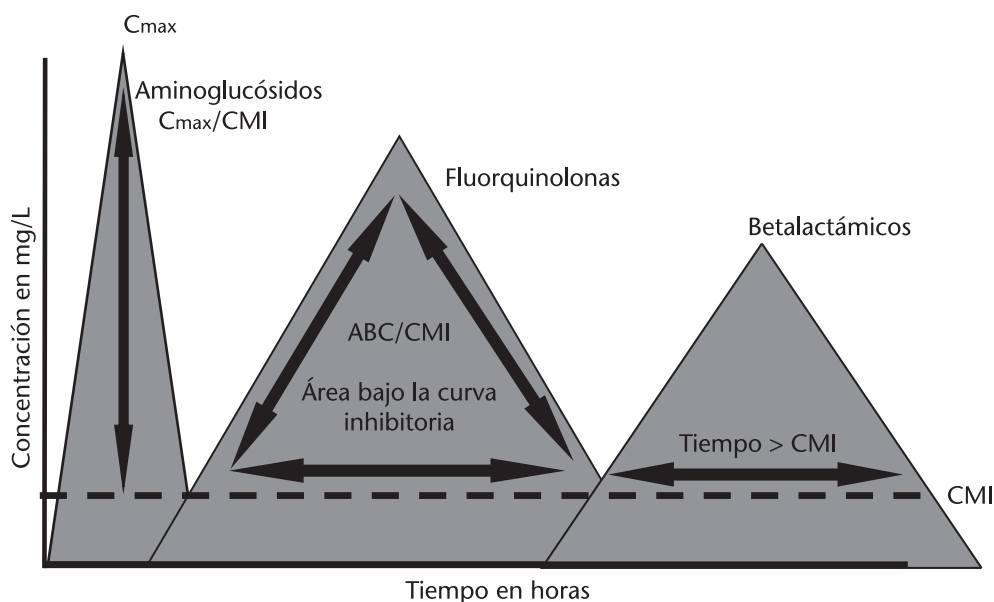
Antibiótico	Patógeno		
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
Penicilina	2	4-8	8-16
Amoxicilina	2	8	8
Amoxicilina-clavulánico	2	1	0,25
Cefaclor	4-8	4-8	2
Cefpodoxima	2	≤ 0,12	0,5
Cefuroxima	4-8	2	2
Cefotaxima	1	≤ 0,03	0,5
Ceftriaxona	1	≤ 0,03	0,5
Cefditoren	0,5	≤ 0,03	0,25
Azitromicina	≥ 16	2	0,12
Eritromicina	≥ 64	4	0,25
Claritromicina	≥ 256	8	0,12
Telitromicina	0,06	4	4
Levofloxacino	1-2	≤ 0,06	≤ 0,06
Ciprofloxacino	2	≤ 0,06	≤ 0,06
Moxifloxacino	0,12-0,25	≤ 0,06	≤ 0,06

Adaptado de citas 26, 28, 32, 35, 42, 43.

del patógeno o “tiempo sobre la CMI” ( $T > CMI$ ). El  $T > CMI$  es también un parámetro indicativo de la actividad de otros antibióticos como eritromicina, claritromicina, clindamicina y linezolid<sup>9</sup>. Es importante recordar que los betalactámicos tienen frecuentemente efecto inóculo (según aumente el número de bacterias en el foco, aumenta la CMI) y no tienen EPA (efecto postantibiótico). Por ello, se deduce que cuando la CMI para un patógeno es mayor, la actividad del betalactámico (aminopenicilinas y cefalosporinas) será menor, al disminuir su  $T > CMI$  (Figura 2). De ahí, que una forma que tiene esta familia de anti-

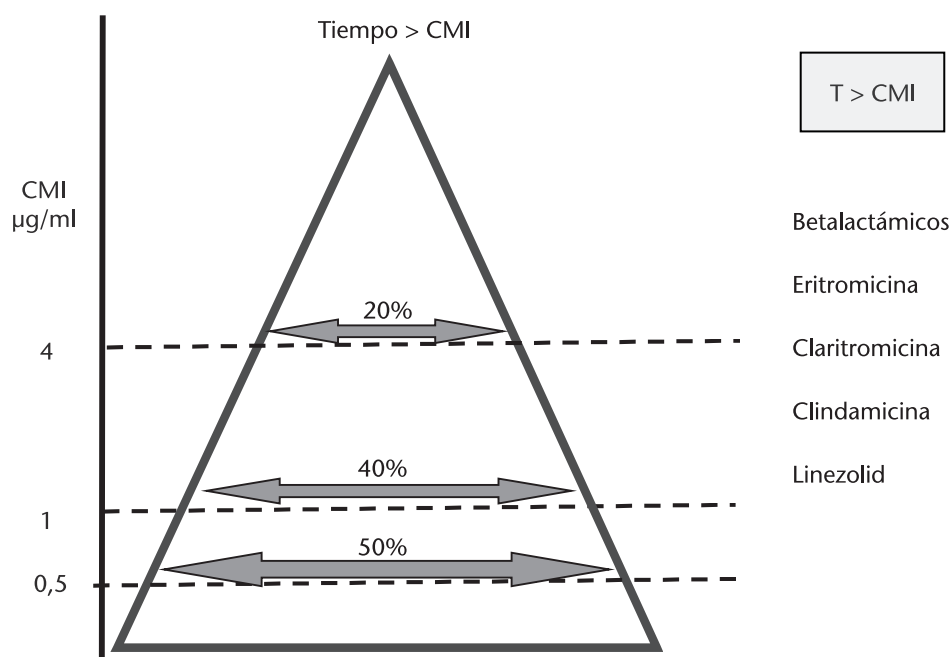
bióticos de “superar esta resistencia” es optimizando la dosificación para lograr un  $T > CMI$  mayor. Es preciso que al menos el  $T > CMI$  sea del 40-50% del tiempo entre dos dosis del fármaco para que sean eficaces (mayor del 40% para aminopenicilinas y mayor del 50% para cefalosporinas y macrólidos)<sup>8,9,47</sup>. Este hecho es muy importante para elegir la pauta más adecuada y segura. El ejemplo gráfico de la diferencia de eficacia entre las distintas dosificaciones de amoxicilina-clavulánico lo encontramos en la Figura 3. Estos datos serán determinantes a la hora de plantear las pautas de tratamientos empíricos en la NAC y la AE-POC, de forma que las pautas adecuadas serán las que consigan un  $T > CMI$  siempre  $> 40\%$  para *S. pneumoniae* y/o *H. influenzae*, y las más recomendables las que consigan el mayor % del intervalo entre dos dosis (Tabla 9). Para conseguir que el  $T > CMI$  se sitúe entre 50-100% del intervalo entre dos dosis, siempre que sea posible, sería conveniente: utilizar preferentemente betalactámicos que tengan una vida media larga, ajustar los intervalos entre dosis o administrar cada dosis en perfusión lenta (2-3 horas) o en perfusión continua<sup>47,48</sup>.

Dentro de este grupo y frente a *S. pneumoniae*, cefditoren es varias veces más activo que amoxicilina-clavulánico, aunque en la práctica los parámetros FC-FD de ambos son superponibles con dosis de 400 mg/12 horas de cefditoren y dosis de 2.000/125 mg/12 horas de la formulación retardada de amoxicilina-clavulánico durante 5 días para una AEPOC y 10 para una NAC<sup>8,9</sup>.

**Figura 1.** Clasificación antibióticos según parámetros FC-FD. Adaptada de citas 8, 9.

- Concentración dependientes: área de exposición al antibiótico encima de CMI (ABC/CMI).
- Tiempo dependientes: tiempo por encima de la CMI ( $T > CMI$ ).
- Aminoglucósidos: concentración por encima de la CMI (pico  $> CMI$  o  $C_{max}/CMI$ ).





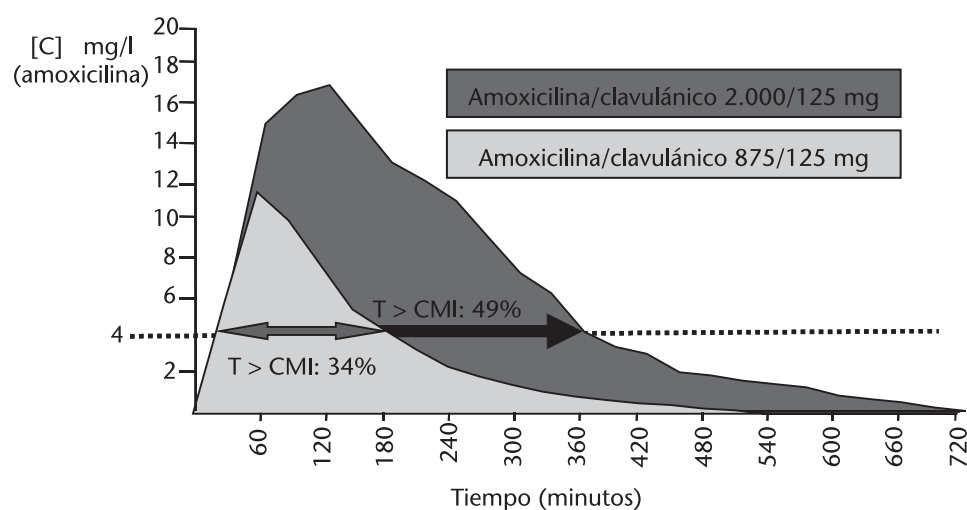
**Figura 2.** Tiempo sobre la CMI. Adaptada de citas 8, 9.  
T > CMI al menos el 40-50% del intervalo entre dosis.

Cefditoren tiene hasta 64 veces mejor actividad que cefaclor, 16 que cefixima y 2 veces mayor que cefuroxima frente a *S. pneumoniae*. Así según sus CMI, la actividad *in vitro* previsible de cefditoren es de 94% con dosis de 200 mg/12 horas y de 99,8% a dosis de 400 mg/12 horas, lo que le convierte con esta última pauta en la mejor opción entre las cefalosporinas vía oral<sup>44,50</sup>.

2.3.2. Antibióticos concentración dependientes: fluoroquinolonas, azitromicina, telitromicina, vancomicina y otros. El parámetro FD de referencia es el

área bajo la curva inhibitoria (ABC/CMI) o área bajo la curva superior a la sensibilidad del germen que se estima para 24 horas (ABC<sub>24</sub>/CMI). La actividad depende del tiempo de exposición. Estos antibióticos presentan EPA. En este grupo la mayor dosis asegura más rapidez y mayor actividad bactericida<sup>8,9,47</sup>.

Dentro de este grupo, buscando la opción más adecuada, debemos señalar que moxifloxacino (400 mg/24 horas) es 4-8 veces más activo que levofloxacino frente a *S. pneumoniae*.



**Figura 3.** Tiempo sobre CMI de amoxicilina-clavulánico. Adaptado de cita 49.  
Si CMI = 4 mg/l de amoxicilina para *S. pneumoniae* 40% del intervalo dosificación de 12 h = 4,8 horas.

**Tabla 9.** Parámetros farmacodinámicos de los antibióticos tiempo dependientes ( $T > CMI_{90}$  al menos durante el 40% del intervalo entre dosis)

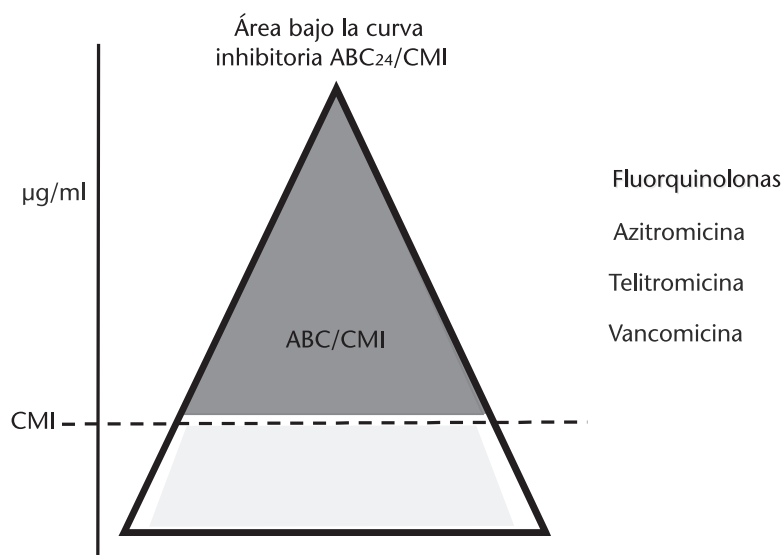
$T > CMI_{90}$ menor del 40% del intervalo entre dosis	
Cefuroxima 500 mg/12 horas	$T > CMI_{90}$ : 0% frente a <i>S. pneumoniae</i>
Cefuroxima 500 mg/12 horas	$T > CMI_{90}$ : 30% frente a <i>H. influenzae</i>
Claritromicina 500 mg/12 horas	$T > CMI_{90}$ : 0% para ambos
Amoxicilina-clavulánico 500/125 mg/8 horas	$T > CMI_{90}$ : 33% frente a ambos
Cefditoren pivoxilo 200 mg/12 horas	$T > CMI_{90}$ : 37% frente a <i>S. pneumoniae</i>
$T > CMI_{90}$ mayor del 40% del intervalo entre dosis	
Amoxicilina-clavulánico 875/125 mg/8 horas	$T > CMI_{90}$ de 41% frente a ambos
Amoxicilina-clavulánico 2.000/125 mg/12 horas	$T > CMI_{90}$ de 60% frente a <i>S. pneumoniae</i>
Amoxicilina-clavulánico 2.000/125 mg/12 horas	$T > CMI_{90}$ de 88% frente a <i>H. influenzae</i>
Cefditoren pivoxilo 400 mg/12 horas	$T > CMI_{90}$ de 51% frente a <i>S. pneumoniae</i>
Cefditoren pivoxilo 400 mg/12 horas	$T > CMI_{90}$ de 90% frente a <i>H. influenzae</i>

Adaptado de citas 8, 9.

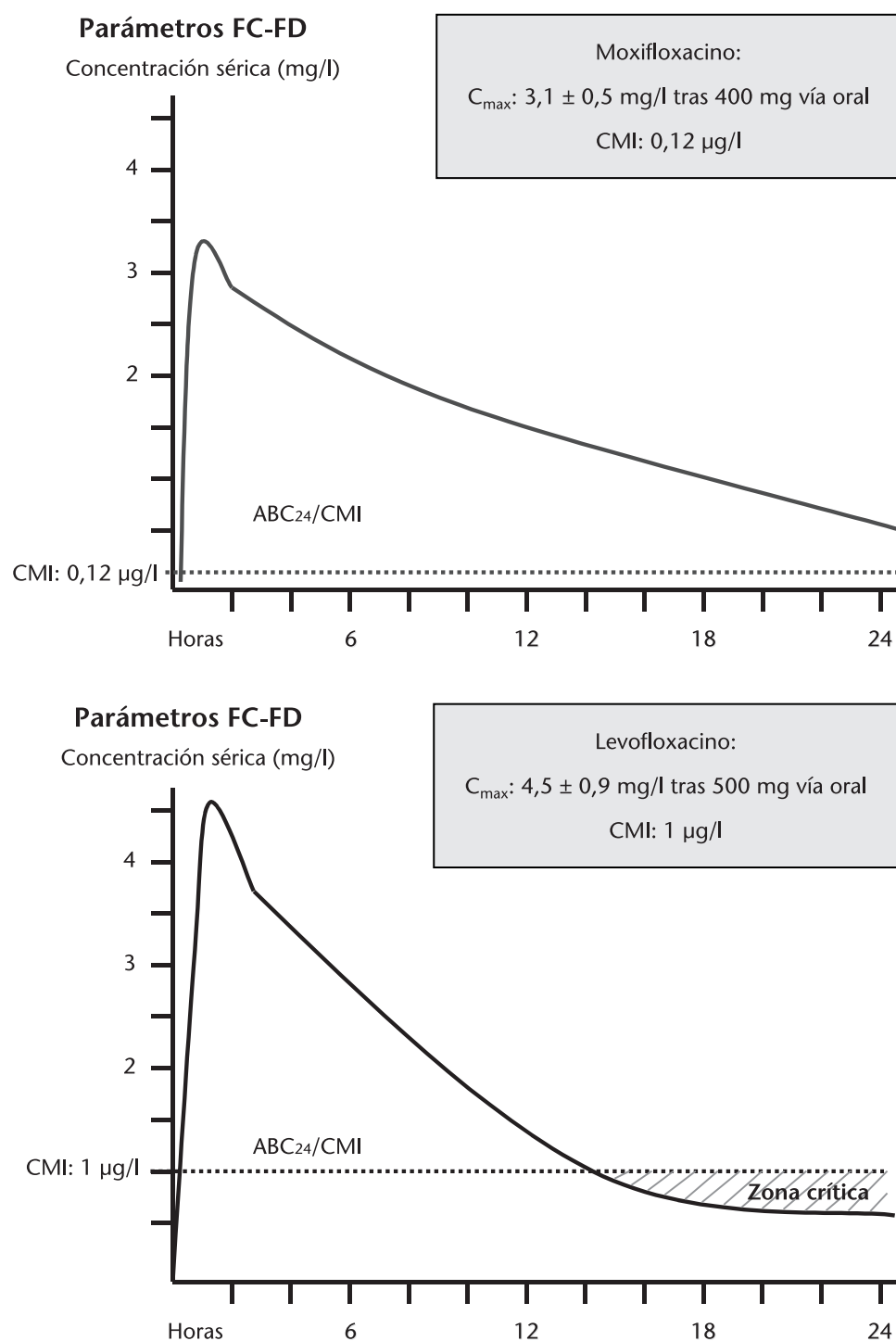
Si bien la concentración sérica de levofloxacino ( $C_{max}$ ) es superior a la de moxifloxacino, para obtener un valor del área bajo la curva similar a la de éste, levofloxacino debería administrarse a dosis de 500 mg/12 horas. Con dosis de 750 mg/24 horas aumentaría el valor del  $ABC_{24}/CMI$  para ser más cercano al conseguido con moxifloxacino<sup>21,28</sup>.

El tiempo de exposición durante las 24 horas del día o área bajo la curva inhibitoria conseguida ( $ABC_{24}/CMI$ ), es trascendental para estimar la eficacia clínica, ya que, cuanto mayor sea ésta (para *Streptococcus pneumoniae* debe ser siempre  $\geq 30$  mg/h/l), aumentará el éxito clínico y disminuirá la posibilidad de desarrollo de mutantes y aparición de resistencias, hecho crucial que ocurre con moxifloxacino vía oral (según las CMI su  $ABC_{24}/CMI$  se sitúa entre 96-384 mg/h/l), mientras que para levofloxacino, azitromicina o telitromicina (por vía oral) son de 35, 3 y

80 mg/h/l, respectivamente<sup>8,28,46</sup>. Este hecho le confiere a moxifloxacino, a dosis 400 mg/24 horas, una menor CPM (concentración preventiva de mutantes) de 1 µg/ml frente a una CPM necesaria de 2 µg/ml para levofloxacino a dosis de 500 y 750 mg/24 horas. Por ello moxifloxacino posee una ventana de prevención de mutantes (VPM) más adecuada que la de levofloxacino, aunque son recomendables estudios de vigilancia de las mismas<sup>28,51,52</sup>. Es importante destacar que para moxifloxacino las  $CMI_{90}$  y CMB (concentración mínima bactericida) de los patógenos implicados en las IVRB son muy bajas (0,06-0,5 mg/l), salvo para *Pseudomonas aeruginosa*, por lo que si se sospecha la implicación de este germen, se debe utilizar ciprofloxacino o levofloxacino, solicitando cultivo previo<sup>28</sup>. Por todo lo comentado se deduce que la adecuación de la posología es fundamental para conseguir la mejor área bajo la curva inhibitoria,



**Figura 4.** Área bajo la curva inhibitoria. Adaptado de citas 8, 9. Fluorquinolonas  $ABC/CMI \geq 30$  para *S. pneumoniae*.



**Figura 5.** Área bajo la curva inhibitoria de fluoroquinolonas para *S. pneumoniae*. Adaptado de cita 28.

siendo excelente una pauta de 400 mg al día para moxifloxacino y necesaria, para mejorar la eficacia, la administración de 500 mg cada 12 horas para levofloxacino. Esta posología conseguirá reducir los intervalos de tiempo donde la concentración plasmática del fármaco está por debajo de la CMI, y así hará desaparecer la “zona crítica”, donde no hay activi-

dad antibacteriana y existe la posibilidad de originarse resistencias y fracaso terapéutico. Al no disponer en España de la presentación de 750 mg de levofloxacino, 500 mg/12 horas es la fórmula para aumentar significativamente el cociente ABC<sub>24</sub>/CMI y por tanto la dosis indicada al menos en los tres primeros días cuando esté indicado<sup>47,51,52</sup> (Figuras 1, 4 y 5).

2.3.3. En el caso de los aminoglucósidos (también dependen de la concentración alcanzada), (Figura 1) el parámetro FD que se asocia a una mayor eficacia es el pico > CMI o pico de concentración sobre la CMI, es decir, que se consiga la mayor concentración posible inhibitoria del fármaco por encima de la sensibilidad del germen (CMI). Para éstos, el objetivo será obtener un pico de concentración 10-15 veces por encima de la CMI<sup>8,9,47</sup>. La administración de aminoglucósido se realiza una vez al día durante 3-5 días, en función de la gravedad y evolución del paciente.

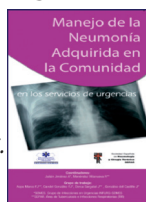
Como cada familia de antimicrobianos tiene distinta actividad sobre los patógenos y cada antibiótico dentro de ellas es distinto, cuando decidimos la pauta empírica en las IVRB, tenemos en cuenta la actividad *in vitro* y las características FC-FD de los antimicrobianos<sup>53</sup>.

### 3. Manejo de la neumonía adquirida en la Comunidad en los servicios de urgencias

A. Julián Jiménez, F. J. Candel González, J. González del Castillo

Basado en el documento<sup>1</sup> elaborado por el Grupo de Trabajo SEMES\*.SEPAR\*\*:

A. Julián\*, R. Menéndez\*\*, F. J. Aspa\*\*, F. J. Candel\*, J. Dorca\*\*, J. González del Castillo\*.



#### 3.1. Introducción y conceptos

Las neumonías son las infecciones más graves del parénquima pulmonar y representan la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en nuestro entorno, ocupando el sexto lugar de las causas de muerte en general<sup>23</sup>. En España la incidencia de NAC está en torno a los 2-11 casos por 1.000 habitantes al año (2 casos/1.000 hab/año, aumentando a 5-15/1.000 hab/año en épocas de epidemia vírica y de invierno). Además, es superior en: los menores de 5 años, mayores de 65 años (incluso 25-35/1.000 hab/año), enfermos crónicos o con enfermedades debilitantes, fumadores y alcohólicos<sup>16,24</sup>. Por ello, según las características de la población atendida y la época del año, pueden existir variaciones significativas en su incidencia. La NAC junto con las infecciones de origen abdominal y urológicas, son las causas más frecuentes de sepsis, sepsis grave y *shock* séptico diagnosticadas en los SSUHH. Se le atribuye una mortalidad global del 10-14% según la edad y factores de riesgo asociados; menor del 1-2% en jóvenes sin comorbilidad, 14% en hospitalizados y alrededor del 25-50% en los ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>16,24</sup>. Una realidad llamativa es que sobre el 75-80% de todas las NAC son atendidas en los SSUHH como demuestran estudios locales

e internacionales<sup>54,55</sup>. De éstas requerirán ingreso hospitalario, incluyendo las áreas de observación, el 30-40% (con rangos muy variables, 22-61%, según centros, época del año y características de los pacientes), y de ellos el 9% será en la UCI (8-14%). Por tanto, se puede decir que el 50-80% de las NAC serán tratadas ambulatoriamente tras ser valoradas en los SSUHH. Estos datos confirman la trascendencia del manejo de la NAC en los SSUHH y su papel esencial al elegir las pautas de tratamiento empírico o dirigido<sup>5,24,56</sup>. En la actualidad no se confiere tanto valor a la diferenciación clásica entre "NAC típica y atípica", pero sí se mantiene el término de "gérmenes atípicos" para denominar a los intracelulares y "típicos" a las bacterias que originan NAC piógena.

Aunque no son específicos de la NAC neumocócica, cuando se presentan dos o más de los siguientes criterios aumentan las probabilidades de que el germen causal sea *S. pneumoniae*: fiebre de comienzo súbito y escalofríos, dolor pleurítico, expectoración purulenta o herrumbrosa, herpes labial, auscultación de soplo tubárico, imagen de condensación lobar con broncograma aéreo en la radiografía de tórax, leucocitosis (> 10.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>) o leucopenia (< 4.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>)<sup>16,29</sup>.

Definimos a la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) como la lesión inflamatoria del parénquima pulmonar que aparece como respuesta a la llegada de microorganismos a la vía aérea distal que se produce en aquellas personas inmunocompetentes y que no han estado ingresadas en ninguna institución. En la práctica clínica se asume cuando existe "una presentación clínica infecciosa aguda compatible y su demostración radiológica"<sup>1</sup>.

#### 3.2. Criterios de evaluación hospitalaria de la NAC

La Tabla 10 recoge algunos de los criterios de derivación al hospital y probable ingreso en él.

**Tabla 10.** Criterios de derivación al hospital y probable ingreso en la NAC

- Descompensación de enfermedad de base.
- Inmunosupresión.
- Sospecha de NAC por aspiración.
- Signos clínicos de NAC grave.
- Intolerancia oral.
- Situaciones o problemas para cumplimentar el tratamiento domiciliario.
- Complicaciones radiológicas.
- Valoración de escalas pronósticas: cuando PSI ≥ III; CRB-65 ≥ 1; CURB-65 ≥ 2.
- Valoración individual de alto riesgo de morbi-mortalidad.

NAC: neumonía adquirida en la comunidad. Adaptado de citas 16, 24, 56.

### 3.3. Pasos en el Servicio de Urgencias a seguir ante la sospecha o confirmación de una NAC<sup>1</sup>

1. Sospecha tras la anamnesis y exploración física.
2. Valoración hemodinámica y respiratoria: T.A (tensión arterial), FC (frecuencia cardíaca), FR (frecuencia respiratoria), T<sup>a</sup> (temperatura) y Saturación de oxígeno (Sat O<sub>2</sub>) por pulsioximetría.
3. Confirmación diagnóstica y estudios complementarios.
4. Valoración pronóstica y decisión del destino del paciente (alta o ingreso en observación, planta o UCI).
5. Elección y administración del tratamiento adecuado.

### 3.4. Estudios complementarios en el servicio de urgencias

Las exploraciones diagnósticas que deben practicarse a un paciente con sospecha o confirmación de NAC dependen en gran medida de la gravedad estimada, y por tanto, de si el manejo va a ser ambulatorio u hospitalario. Asimismo podrán variar de acuerdo a la dificultad en orientar cada caso, la presencia o ausencia de complicaciones, la existencia de circunstancias individuales y las características clínico-epidemiológicas. Se debe apelar también al juicio del MU para tomar la decisión de cuáles realizar. "Se deben emplear más técnicas diagnósticas cuanto más grave es la neumonía"<sup>16,55,56</sup>. Con objeto de unificar el manejo de la NAC en los SSUUHH se recomienda, siempre que exista disponibilidad, solicitar y valorar<sup>1</sup>:

– A todos los enfermos, radiografía de tórax PA y lateral, hemograma y bioquímica básica (que incluya GOT, GPT) y gasometría arterial (si Sat O<sub>2</sub> ≤ 93% o la FR > 20 rpm).

– A todos los que ingresen, además de los estudios anteriores cultivo de esputo, dos hemocultivos y antígenos en orina para neumococo y *Legionella spp.*

– Si cumple criterios de sepsis (Tabla 11), además PCR (proteína C reactiva), PCT (procalcitonina) y estudio de coagulación.

– Si existe derrame pleural significativo, se hará toracocentesis solicitando pH, bioquímica, células, gram, cultivo, antígeno de neumococo y ADA (adenosindesaminasa).

– Los hemocultivos extraídos en urgencias serán muy importantes para la evolución del paciente, especialmente en los pacientes que cumplen criterios de sepsis, al confirmar la existencia de bacteriemia y ofrecernos las sensibilidades del patógeno aislado.

**Tabla 11.** Definiciones de sepsis, sepsis grave y shock séptico

– <b>Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):</b> respuesta producida ante una variedad de agresiones clínicas graves. Deben cumplirse dos o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre con T<sup>a</sup> &gt; 38°C o hipotermia con T<sup>a</sup> &lt; 36°C (temperatura central).</li> <li>• Frecuencia cardíaca &gt; 90 lpm.</li> <li>• Frecuencia respiratoria &gt; 20 rpm y/o una PaCO<sub>2</sub> &lt; 32 mmHg.</li> <li>• Recuento leucocitos &gt; 12.000/mm<sup>3</sup> o &lt; 4.000/mm<sup>3</sup>, o presencia de &gt; 10% cayados.</li> </ul>
– <b>Sepsis (SRIS + NAC):</b> existencia de un SRIS desencadenado como respuesta ante una infección (documentada clínica y/o microbiológicamente).
– <b>Sepsis grave:</b> situación sepsis asociada a disfunción de órganos, hipotensión o hipoperfusión que se traduce en la aparición de acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental entre otras.
– <b>Hipotensión inducida por sepsis:</b> presión arterial sistólica < 90 mmHg o una reducción de ≥ 40 mmHg respecto a sus valores basales sin otras causas de hipotensión.
– <b>Shock séptico:</b> hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reposición adecuada de líquidos (al menos 500-1.000 ml suero salino 0,9%) y que se presenta con hipoperfusión (acidosis metabólica o hiperlactacidemia) y/o disfunción de órganos.

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; T<sup>a</sup>: temperatura; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial parcial de CO<sub>2</sub>. Adaptada de cita 57.

– Individualmente y según disponibilidad valorar: PCR, PCT, así como antígeno de neumococo y *Legionella spp.* en orina, serologías y otras técnicas como tinción de Ziehl-Neelsen (Tabla 12).

### 3.5. Valoración pronóstica y de gravedad del paciente con NAC

Una vez establecido el diagnóstico de NAC debe realizarse una valoración pronóstica que incluya si el paciente ha de ser hospitalizado o no (y en dónde), y la decisión de administrar cuanto antes un tratamiento antibiótico empírico, orientado en lo posible al agente causal más probable o dirigido si se confirma el germen causal en el SUH. Para ello debemos considerar los factores pronósticos relacionados con la morbi-mortalidad en la NAC, que serán:

– Dependientes del paciente: edad, enfermedades asociadas y datos epidemiológicos.

– Dependientes del proceso: hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos.

Las "escalas pronósticas y de gravedad" tienen la función de estimar la probabilidad de muerte en los pacientes con NAC, de forma que se identifiquen los pacientes con bajo riesgo de muerte, que podrán tratarse ambulatoriamente y reconocer a los pacientes con alto riesgo que deberán ingresar. Entre ellas las más utilizadas y probablemente más universales son:

– *Pneumonia Severity Index* (PSI) o índice de severidad de la neumonía elaborada por Fine et al<sup>63</sup> que combina 20 variables demográficas,



**Tabla 12.** Estudios complementarios habituales en el abordaje inicial en Urgencias

<p>– <b>Marcadores de respuesta inflamatoria</b> como la Proteína C Reactiva (PCR) y la Procalcitonina (PCT). La PCT sérica es un marcador de infección bacteriana más específico que la PCR. Los títulos de PCT aumentan a las 4 horas de una infección y no en la inflamación. Así puede ser útil para el diagnóstico de infección bacteriana en la NAC. Además en las NAC causadas por agentes extracelulares o típicos alcanzan niveles mayores que en las originadas por patógenos intracelulares. Valores muy altos nos sugieren sepsis y bacteriemia. Cuando la PCR es &gt; 60 mg/L obliga a descartar sepsis. Por otro lado, si la PCT es &gt; 2 ng/ml obliga a descartar sepsis, si es &gt; 5 ng/ml indica que la probabilidad de sepsis y/o shock séptico es &gt; 94% y se asocia, sobre todo si es &gt; 10 ng/ml, con una mayor tasa de bacteriemia y mortalidad, lo que cambia el pronóstico, manejo y elección del tratamiento y predicen una mayor estancia hospitalaria y mortalidad. Si la PCR es &gt; 90 mg/L y la PCT es &gt; 2 ng/ml obligan a considerar sepsis con una probabilidad superior al 90% e indicarán la necesidad de ingreso (al menos en una sala de observación).</p>
<p>– <b>Hemocultivos:</b> 2 muestras en los pacientes que vayan a ingresar y siempre antes del inicio del tratamiento antibiótico; resultan útiles para ajustar el tratamiento e identificar a un subgrupo de pacientes de alto riesgo, ya que la bacteriemia se asocia con una mayor mortalidad.</p>
<p>– <b>Análisis del esputo</b> (tinción de Gram y cultivo): en casos seleccionados puede resultar útil (la presencia de abundantes diplococos grampositivos como especie predominante es diagnóstica de neumonía neumocócica). La mayor rentabilidad se obtiene cuando la muestra es de buena calidad (grados IV y V de Murray, con &lt; de 10 células escamosas y &gt; 25 PMN/campo a 100 aumentos). En pacientes graves o con sospecha de microorganismos no habituales es conveniente su realización.</p>
<p>– <b>Antígeno de neumococo en orina</b> es un método rápido y puede ser útil sobre todo en casos graves. Su sensibilidad en orina directa está en torno al 66% y del 75-85% cuando existe bacteriemia, mientras que la especificidad es &gt; 95%. El resultado se puede obtener en poco tiempo (15 minutos) y cuando se hace en orina concentrada la sensibilidad es mayor pero es más cara y tarda 1-3 horas. Algunas limitaciones incluyen la posibilidad de falsos positivos en casos de colonización por neumococo o infecciones por <i>Streptococcus spp.</i></p>
<p>– <b>Antígeno de Legionella en orina</b> debe solicitarse sobre todo en casos graves y epidemiológicamente posibles; normalmente tras comprobar la negatividad del antígeno de neumococo. El resultado es menos rápido dado que la orina se debe concentrar y aplicarse tratamiento térmico para que la sensibilidad sea adecuada; debe tenerse en cuenta que sólo detecta serogrupos del tipo 1 (responsable de &gt;90% de casos en humanos).</p>
<p>– Debemos tener en cuenta que la positividad de la antigenuria puede durar semanas o meses tras una neumonía (por lo que habrá que valorar esta cuestión si surge un nuevo episodio en un paciente previamente diagnosticado de NAC por <i>S. pneumoniae</i> o <i>Legionella</i> serotipo 1).</p>

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PMN: células polimorfo nucleares. Adaptado de citas 56, 58-62.

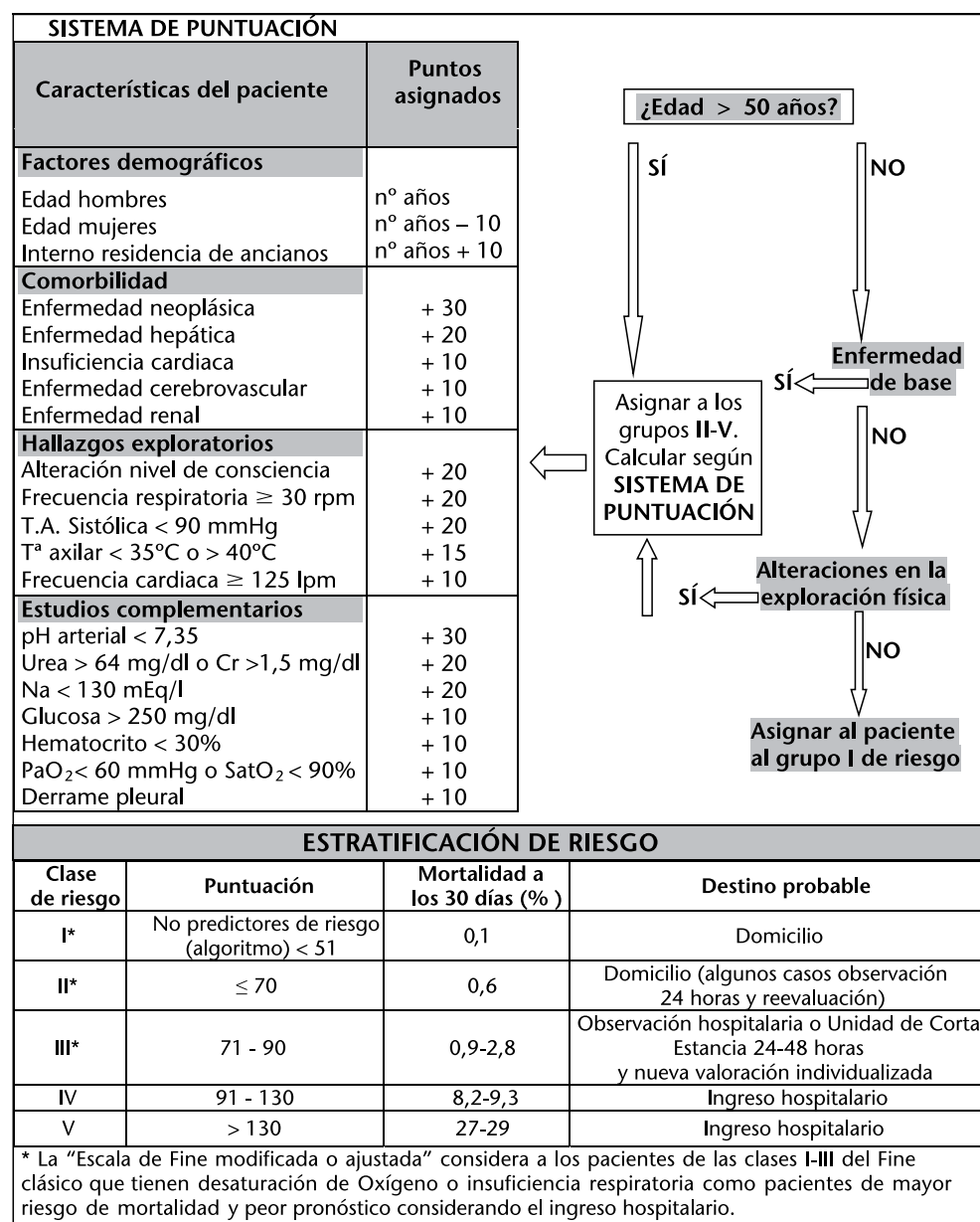
clínicas y analíticas para predecir la mortalidad a los 30 días, de forma que asigna puntos según éstas y así estratifica los pacientes en cinco grupos, las “clases de riesgo de Fine” (Las clases I-II recibirán tratamiento ambulatorio, la clase II puede tener una vigilancia breve ≤ 24 horas en el SUH con reevaluación), la clase III precisará una vigilancia en observación durante 24-48 horas con reevaluación para ingreso o alta, las clases IV-V precisarán ingreso hospitalario (valorando la

necesidad de UCI o no) (Figura 6). Es importante señalar sus limitaciones: Confiere mucho peso en la puntuación a la edad para los mayores de 65 años y puede infravalorar la gravedad en sujetos jóvenes (p. ej: si presentan insuficiencia respiratoria grave). De las 20 variables para su cálculo, algunas de ellas son obtenidas de análisis disponibles sólo en hospitales. No tiene en cuenta factores sociales o circunstancias personales de los pacientes que pueden ser importantes a la hora de decidir el ingreso en el hospital, sobre todo en pacientes con clases I-III. (En éstas, los pacientes que ingresan lo hacen por necesidades sociales el 43%, por intolerancia oral el 18%, por fracaso terapéutico previo el 14% y por cumplir criterios de sepsis el 9%)<sup>64,65</sup>.

– La *British Thoracic Society* (BTS) confeccionó con cuatro variables y la edad la escala CURB-65 (acrónimo de confusión, urea > 44 mg/dl, frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm, tensión arterial sistólica < 90 mmHg o diastólica ≤ 60 mmHg y edad ≥ 65 años)<sup>66</sup>. La valoración de la “confusión” se puede realizar con un cuestionario de diez preguntas o de forma sencilla valorando la aparición de desorientación en tiempo, espacio o persona. El cálculo se hace sumando 1 punto por cada variable presente con un rango entre 0-5 puntos (Tabla 13).

En general se considera que la escala PSI de Fine et al, es más útil para detectar pacientes de bajo riesgo de mortalidad (y así decidir tratamiento domiciliario) y la de CURB-65 los de riesgo más elevado (y así decidir su ingreso hospitalario)<sup>56,67</sup>. Además, debe hacerse una valoración individual en cada caso por el MU, y es por ello por lo que la mayoría de las guías recomiendan seguir 3 pasos para decidir el ingreso o el tratamiento domiciliario de la NAC: 1. Valorar posibles condicionantes que dificulten o comprometan la asistencia domiciliaria (problemas sociales o psiquiátricos que hagan sospechar mala cumplimentación del tratamiento o intolerancia al tratamiento oral o la insuficiencia respiratoria). 2. Una vez descartado lo anterior valorar riesgo en las escalas pronósticas PSI o CURB-65. 3. Por último se debe aplicar una juiciosa valoración clínica con todos los elementos disponibles incluyendo las características y posibilidades de cada hospital (existencia o no de observación, UCE, consultas, hospital de día, etc.), optando en casos dudosos por la decisión más segura para el paciente<sup>16,29,68</sup>.

Los casos de pacientes con NAC que cumplan criterios de sepsis (Tabla 11) deberían, al menos, permanecer en observación para ver su evolución inmediata.



**Figura 6.** *Pneumonia Severity Index* (PSI) o índice de severidad de la neumonía- Escala de Fine. Adaptado de citas 24, 63.

Pero estas dos escalas no son las más indicadas para establecer los criterios de gravedad e indicación de ingreso en UCI. Aunque éste, se puede indicar con una puntuación mayor de 3 en la escala CURB-65, para ello recomendamos los criterios ATS/IDSA (*American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America*) de 2007 de ingreso del paciente en UCI en la NAC grave<sup>29</sup> (Tabla 14). Además, la existencia de valores de lactato  $> 3$  mmol/l o 24 mg/dl nos obligaría en un paciente con NAC a presumir una hipoperfusión tisular y la condición de sepsis grave o *shock* séptico que podemos interpretar como otro criterio de gravedad<sup>69</sup>.

### 3.6. Destino del paciente y recomendaciones terapéuticas según clasificación del PSI'

Independientemente de la pauta y antimicrobiano indicados, la primera dosis de antibiótico deberá administrarse siempre en las primeras 4 horas de permanencia del paciente en el SUH, lo que disminuye la estancia hospitalaria y la mortalidad tanto en pacientes leves como en los que se presentan con sepsis grave o con *shock* séptico<sup>16,29,30</sup>.

La Tabla 15 muestra las recomendaciones de tratamiento empírico vía oral (v.o.) o intravenoso (v.i.v) según grupo del PSI. Esta tabla será aplicable para la mayoría de los casos de NAC que atendamos en los SSUHH<sup>1</sup>.



**Tabla 13.** Escala CURB-65

C	Confusión. Desorientación en tiempo, espacio y persona*.	
U	Urea plasmática > 44 mg/dl (BUN > 19,4 mg/dl).	
R	Frecuencia Respiratoria ≥ 30 rpm.	
B	TA Sistólica < 90 mmHg o TA Diastólica ≤ 60 mmHg.	
65	Edad ≥ 65 años.	
Puntuación	Estratificación	Mortalidad
0	Posible tratamiento ambulatorio	0,7%
1	Posible tratamiento ambulatorio	2,1%
2	Ingreso hospitalario (observación-UCI-planta)	9,2%
3	Ingreso hospitalario en planta	14,5%
4-5	Ingreso hospitalario (considerar UCI)	> 40%

\*En el Cuestionario, preguntar por: 1. Edad, 2. Tiempo (hora aproximada), 3. Dirección (repetir al final del test), 4. Año, 5. Nombre del centro donde se atiende al paciente, 6. Reconocer a dos personas (médico, enfermera), 7. Día del cumpleaños, 8. Año de inicio de la guerra civil, 9. Nombre del Rey o Presidente del gobierno, 10. Contar desde 20 a 1. (Por cada respuesta correcta se le da un punto. Si menos de 6 puntos se determina que padece "confusión"). Adaptado de cita 66.

Existen otras situaciones donde recomendamos:

– Si el paciente ingresa en UCI se recomienda tratamiento durante 14 días con: ceftriaxona v.i.v. (2 g/24 h) o cefotaxima v.i.v. (2 g/8 h) + levofloxacin v.i.v. (500 mg/12 h) o azitromicina (7 días) v.i.v. (500 mg/24 h)<sup>1</sup>.

– Si la antigenuria es positiva frente a *Legionella spp.* se recomienda tratamiento, según evolución clínica y características del paciente, entre 10-14 días con: moxifloxacino v.o. (400 mg/24 h) o levofloxacino v.o. o v.i.v. (500 mg/12 h) o azitromicina (7 días) v.o. o v.i.v. (500 mg/24 h)<sup>1</sup>.

Las pautas recomendadas en monoterapia (fluoroquinolonas) en la Tabla 15 son adecuadas para una cobertura eficaz en caso de sospecha de NAC por *Streptococcus pneumoniae* y para la NAC de etiología indeterminada en los grupos I-III. Con las ventajas de una mayor actividad frente a *Streptococcus pneumoniae* y sus características FC-FD, moxifloxacino se sitúa en los pacientes con tratamiento vía oral como la opción más adecuada<sup>29,70,71</sup>. Cuando la antigenuria es positiva para neumococo y existe sospecha de bacteriemia la opción más recomendable sería combinar un betalactámico y un

**Tabla 14.** Criterios ATS/IDSA 2007

Criterios mayores	Criterios menores
Necesidad de ventilación mecánica	TAS < 90 mmHg (que requiere fluidoterapia) Afectación multilobar (≥ 2 lóbulos)
Shock séptico	Frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm Confusión/desorientación Urea ≥ 45 mg/dl PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 250 Leucopenia < 4.000/mm <sup>3</sup> Trombocitopenia < 100.000/mm <sup>3</sup> Hipotermia (T° < 36°C)

Se debe cumplir un criterio mayor o tres menores para indicar su ingreso en UCI. ATS/IDSA (American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America). Referencia 29.

**Tabla 15.** Recomendaciones de tratamiento empírico según grupo del PSI (Referencia 1)

Grupos I y II. Tratamiento en Domicilio
Se recomienda tratamiento ambulatorio 7-10 días con una de estas pautas: – Monoterapia: moxifloxacino v.o. (400 mg/24 h) o levofloxacino v.o. (500 mg/12 h*) o – Terapia combinada: amoxicilina** v.o. (1 g/8 h) + azitromicina v.o. (500 mg/24 h por 5 días).
Grupo III. Observación o U.C.E
Se recomienda tratamiento según evolución clínica de 7-10 días con una de estas pautas: – Monoterapia: moxifloxacino v.o. (400 mg/24 h) o levofloxacino v.o. o v.i.v. (500 mg/12 h*) o – Terapia combinada: ceftriaxona v.i.v. (2 g/24 h) o amoxicilina-clavulánico v.i.v. (1 g/8 h) + azitromicina v.o. o v.i.v. (500 mg/24 h 7 días).
Grupos IV y V. Planta de hospitalización
Se recomienda tratamiento según evolución clínica de 7-10 días con una de estas pautas: – Monoterapia: levofloxacino v.i.v. (500 mg/12 h*) o – Terapia combinada: ceftriaxona v.i.v. (2 g/24 h) o amoxicilina-clavulánico v.i.v. (1 g/8 h) + azitromicina v.i.v. (500 mg/24 h 7 días).

v.o.: vía oral; g: gramo; mg: miligramo; v.i.v.: vía intravenosa; h: horas; U.C.E: unidad de corta estancia. \*Se aconseja 500 mg cada 12 horas al menos las primeras 24-72 horas. \*\*Amoxicilina puede sustituirse en la asociación con el macrólido por amoxicilina-clavulánico de acción prolongada v.o. (2.000/125 mg/12 h) o cefditoren pivoxilo v.o 400 mg/12 horas.

macrólido (y entre ellos azitromicina) vía endovenosa en los pacientes que ingresan en planta con datos clínicos de gravedad, ya que esta opción reduce la morbi-mortalidad del proceso<sup>72-75</sup>.

La decisión de la pauta antibiótica (monoterapia o terapia combinada) debe tener en cuenta los antimicrobianos administrados en los tres meses previos al paciente para seleccionar una clase de antimicrobianos diferente<sup>29,56</sup>.

En ocasiones, cuando el paciente permanece en el hospital, aplicamos la terapia secuencial en función de los criterios de estabilidad clínica de Halm et al<sup>76</sup> (Tabla 16).

En la Tabla 17 se muestran las recomendaciones de tratamiento para la NAC en ciertas situaciones especiales.

Para finalizar, debemos tener en cuenta otras medidas terapéuticas necesarias que han de acompañar al correcto tratamiento antimicrobiano: el cuidado de los problemas asociados (descompensación diabética, insuficiencia cardíaca,

**Tabla 16.** Criterios de estabilidad clínica para terapia secuencial

– Frecuencia cardíaca < 100 lpm – Frecuencia respiratoria < 24 rpm – Temperatura axilar < 37,2°C – Tensión arterial sistólica > 90 mmHg – Saturación O <sub>2</sub> > 90% – Buen nivel de conciencia – Tolerancia a la vía oral
---

Lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto. Referencia 76.

**Tabla 17.** Tratamiento en situaciones especiales**Sospecha de infección por anaerobios o neumonía aspirativa o absceso de pulmón único:**

Situaciones: boca séptica, aspiración, enfermedad neurológica, etilismo, disminución del nivel de consciencia, radiológicamente neumonía necrotizante o absceso de pulmón.

Siempre ingreso hospitalario y se recomienda tratamiento al menos 14 días con:

- Amoxicilina-clavulánico v.i.v. (2 g/8 h) o
- Ertapenem v.i.v. (1 g/24 h) o
- Clindamicina v.i.v. (600 mg/6-8 h) + ceftriaxona v.i.v. (2 g/24 h)

**Sospecha de infección por *Pseudomonas* spp:**

Situaciones posibles de sospecha:

- EPOC con FEV<sub>1</sub> < 50% y más de 4 ciclos de antibióticos en un año o tratamiento con antibióticos de amplio espectro por más de 7 días en el último mes.
- Pacientes con SIDA con < 50 CD4, trasplantados, neutropenia, fibrosis quística, bronquiectasias.

Siempre ingreso hospitalario y se recomienda inicialmente tratamiento combinando:

Cefepime v.i.v. (2 g/12 h) o imipenem v.i.v. (1 g/8 h) o meropenem v.i.v. (1 g/8 h) o piperacilina-tazobactam v.i.v. (4-0,5 g/6-8 h)

+

Ciprofloxacino v.i.v. (400 mg/8-12 h) o levofloxacino v.i.v. (500 mg/12 h) o un aminoglucósido (tobramicina 5 mg/kg/día o amikacina 15-20 mg/kg/día durante los primeros 3-5 días)

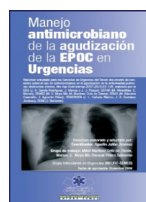
v.i.v.: vía intravenosa; h: hora/s; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. Adaptado de Referencia 1.

etc.), oxigenoterapia adecuada, balance cuidadoso de líquidos, corrección de las alteraciones electrolíticas, prevención de procesos tromboembólicos mediante la utilización de heparina de bajo peso molecular y en los pacientes con EPOC y NAC grave considerar inicialmente la ventilación mecánica no invasiva antes de plantearse la intubación y ventilación mecánica invasiva<sup>55</sup>.

#### 4. Manejo antimicrobiano de la agudización de la EPOC en urgencias

A. Julián Jiménez, P. Piñera Salmerón, Manuel S. Moya Mir y M. Martínez Ortiz de Zarate

Basado en el documento<sup>2</sup> elaborado por el Grupo Infecciones en Urgencias de SEMES (INFURG-SEMEs) como una adaptación al Servicio de Urgencias del tercer documento de consenso sobre el uso antimicrobiano en la agudización de la EPOC<sup>3</sup>.



##### 4.1. Introducción y conceptos

Los episodios de agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (AEPOC) pueden suponer para los SSUHH del 1-5% de todas las demandas de asistencia, en función del tipo de hospital y los meses del año. Como el 75% de ellas tienen un origen infeccioso, sobre todo en invierno y épocas de epidemia vírica, pueden llegar a representar el 10-30% de las in-

fecciones atendidas en los SSUHH. Aproximadamente el 30-45% de las AEPOC requerirán ingreso en el hospital, y cada vez con más frecuencia lo hacen en las áreas de observación o unidades de corta estancia (UCE), actualmente 5-10% de los pacientes con AEPOC<sup>3,12-14</sup>. Conocemos que sólo en el 75% de las ocasiones en la AEPOC la etiología es infecciosa, y en éstas las bacterias están implicadas aproximadamente en el 70%. Sin embargo, en más del 90% de las AEPOC en los SSUHH se prescribe un tratamiento antimicrobiano y en menos del 5% se investiga su origen microbiológico (esputo)<sup>13,14</sup>. Surgen así algunas preguntas: ¿Hacemos un uso racional de los antibióticos en estos pacientes?, ¿indicamos correctamente las pautas de tratamiento antibiótico?, ¿por qué debemos estratificar el riesgo de fracaso terapéutico para elegir el más adecuado?, ¿cuáles son éstos? En la actualidad moxifloxacino, levofloxacino, amoxicilina-clavulánico y cefditoren poseen el espectro y características FC-FD más adecuadas para el tratamiento de la AEPOC infecciosa bacteriana (salvo las causadas por *P. aeruginosa*). La elección de cada uno de ellos se hará según el grupo de riesgo del paciente y sus características clínico-epidemiológicas como veremos posteriormente<sup>3,17,77,78</sup>.

**Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):** se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica al flujo aéreo poco reversible y se establece cuando el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC es ≤ 70% (volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada)<sup>3</sup>.

**Agudización de la EPOC (AEPOC):** evento en el desarrollo natural de la enfermedad caracterizado por un cambio en la disnea, tos y/o expectoración (volumen y purulencia del esputo) basales del paciente, más allá de la variabilidad diaria, de comienzo agudo y suficiente como para justificar un cambio de tratamiento<sup>2,3</sup>.

##### 4.2. Clasificación de la gravedad de la EPOC

El valor FEV<sub>1</sub> es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo (Tabla 18). Para el manejo antimicrobiano del paciente lo más importante será identificar la EPOC del paciente como leve o moderada (FEV<sub>1</sub> > 50%) o grave-muy grave (FEV<sub>1</sub> ≤ 50%)<sup>3,79</sup>. Si no disponemos de estos datos espirométricos en Urgencias, podemos usar el grado de disnea cuando el paciente se encuentra en situación basal según la escala que utilizamos con más frecuencia (Tabla 19).

**Tabla 18.** Clasificación de la gravedad de la EPOC según GOLD

Viene dada por el grado de alteración funcional del paciente en fase estable, el valor del FEV<sub>1</sub>, expresado como porcentaje respecto al valor de referencia.

- EPOC leve: FEV<sub>1</sub> superior al 80% del valor de referencia.
- EPOC moderada: FEV<sub>1</sub> entre el 50 y el 80%.
- EPOC grave: FEV<sub>1</sub> entre el 30 y el 50%.
- EPOC muy grave: FEV<sub>1</sub> inferior al 30%.

Corresponden a la medición del FEV<sub>1</sub> tras la prueba broncodilatadora y siempre en presencia de obstrucción bronquial definida por un cociente FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%.

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. FEV<sub>1</sub>: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FVC: capacidad vital forzada. Adaptado de referencia 79.

### 4.3. Criterios de evaluación hospitalaria en la AEPOC

La decisión de asistencia hospitalaria en el paciente con AEPOC siempre debe ser individualizada, en la Tabla 20 se recogen las situaciones donde se debe remitir al paciente.

### 4.4. Manifestaciones clínicas de la AEPOC

El paciente suele referir un aumento de su disnea habitual, tos y expectoración con incremento del volumen y purulencia del esputo (coloración amarillenta o verdosa). Si la disnea es súbita o si hay dolor torácico, hay que pensar en la posibilidad de que alguna causa no infecciosa como el neumotórax, el tromboembolismo pulmonar o la patología cardíaca, pueda ser la responsable. Los pacientes pueden referir sibilancias, que son más manifestadas cuando existe un componente reversible de la obstrucción bronquial. En ocasiones podemos encontrar esputos hemoptoicos. En los estadios avanzados de la enfermedad puede haber anorexia y pérdida de peso, síntomas indicativos de mal pronóstico. Además, en el anciano hay que considerar la dificultad para expectorar, reconocer la purulencia del esputo y la posible sintomatología inespecífica en la AEPOC con/sin fiebre<sup>82</sup>. En la Tabla 21 se detallan algunos datos clínicos que sugieren gravedad.

**Tabla 19.** Clasificación funcional del paciente teniendo en cuenta su disnea basal (BMRC)

- 0: Ausencia de sensación disneica, excepto al realizar ejercicio intenso.
- 1: Disnea al andar deprisa o subir una cuesta poco pronunciada.
- 2: Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar en llano al propio paso.
- 3: Tener que parar a descansar al andar unos 100 metros o en pocos minutos al andar en llano.
- 4: La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse.

BMRC: British Medical Research Council. Adaptado de referencia 80.

### 4.5. Estudios complementarios en el Servicio de Urgencias

Si asumimos que los pacientes con AEPOC que son valorados en los SSUHH se corresponden con la gravedad y características enumeradas en la Tabla 20, será recomendable solicitar:

#### A todos los enfermos

- Radiografía de tórax PA y lateral, ECG, hemograma, bioquímica básica y gasometría arterial (debemos conocer además de Sat O<sub>2</sub> y/o PaO<sub>2</sub>, el pH y PaCO<sub>2</sub>)<sup>2</sup>.

#### Individualmente valorar

- Estudio de coagulación.
- A los que no necesitan ingreso no solicitar pruebas a microbiología.

- Entre todos los que ingresen, además de los estudios anteriores seleccionar aquéllos que pueden tener riesgo de infección por microorganismos poco habituales o resistentes a los antibióticos, especialmente *P. aeruginosa* (Tabla 2). En estos pacientes es aconsejable obtener una muestra de secreciones respiratorias para su estudio microbiológico. En ellos se solicitará cultivo y gram de esputo<sup>2</sup>.

- Si ingreso en UCI o necesidad de ventilación mecánica: es recomendable cultivo y gram en esputo o de muestra de aspirado traqueal o cepillo bronquial.

- Si mala evolución tras tratamiento empírico (persistencia de síntomas tras tres días): gram y cultivo de esputo<sup>3</sup>.

- Si cumple criterios de sepsis además: solicitar estudio de coagulación y hemocultivos.

- Si están disponibles PCR y PCT<sup>2,58,61,83</sup>.

- Sólo individualmente valorar: serologías y otras técnicas como tinción de Ziehl-Neelsen.

**Tabla 20.** Criterios de evaluación hospitalaria en la AEPOC

- 1) EPOC grave- muy grave.
- 2) Cualquier gravedad de la EPOC con:
  - Comorbilidad asociada grave.
  - Insuficiencia respiratoria: PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg.
  - Taquipnea (> 25-30 respiraciones por minuto).
  - Uso de músculos accesorios.
  - Cor pulmonale descompensado.
  - Cianosis.
  - Signos clínicos de encefalopatía hipercápica o hipercapnia aguda.
  - Disminución del nivel de consciencia o confusión.
  - Fiebre > 38,5°C.
  - Imposibilidad de controlar la enfermedad en el domicilio.
  - Mala evolución en una visita de seguimiento de la agudización.
  - Necesidad de descartar otras enfermedades: neumonía, neumotórax, insuficiencia cardíaca izquierda, TEP, neoplasia broncopulmonar, estenosis de la vía aérea, etc.

AEPOC: agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Adaptado de referencias 3, 81.

**Tabla 21.** Criterios clínicos de gravedad en la AEPOC

- Cianosis intensa.
- Obnubilación u otros síntomas neurológicos (alteración nivel consciencia).
- Frecuencia respiratoria > 25 respiraciones por minuto.
- Frecuencia cardíaca > 110 latidos por minuto.
- Respiración paradójica.
- Uso de la musculatura accesoria.
- Fracaso muscular ventilatorio.
- Presencia de arritmia y/o edemas.

Adaptada de referencia 3.

– Si derrame pleural, toracocentesis solicitando: ADA, pH, bioquímica, gram, cultivo y antígeno de neumococo<sup>2,3</sup>.

Otros estudios se realizarán para descartar otros procesos: TAC (TEP, derrames), ecocardiograma (ICC, taponamiento cardíaco), laringoscopia (disnea inspiratoria y estridor)<sup>84</sup>.

#### 4.6. Indicación de uso de antimicrobianos en la AEPOC

Clásicamente se utilizan los criterios de Anthonisen<sup>85</sup> para clasificar los tipos de AEPOC y así indicar la administración de antibióticos, aunque hay que tener en cuenta la dificultad para expectorar o simplemente la falta de apreciación de la purulencia del esputo por parte del paciente (frecuentes en los pacientes ancianos), al valorar la necesidad de tratamiento antibiótico. Por ésto y por las últimas recomendaciones de algunos autores en la Tabla 22 se enumeran las situaciones donde estarían indicados los antibióticos en la AEPOC, siempre tras una valoración juiciosa de su riesgo-beneficio<sup>3,77,78,82</sup>.

El tratamiento antibiótico de un episodio de una AEPOC tiene por objeto reducir la densidad de población bacteriana en la secreción bronquial al máximo (erradicación o curación microbiológica). La indicación de tratamiento antibiótico está supeditada a la presencia de un esputo francamente purulento o a la aparición de cambios de sus características organolépticas (color, opacidad, viscosidad y/o adherencia). La purulencia es el mejor indicador de inflamación e infección<sup>86,87</sup>.

#### 4.7. Condicionantes a tener en cuenta para valorar el tratamiento empírico en los pacientes con AEPOC (estratificación del riesgo)

Una vez indicado el uso de antimicrobianos, deberemos tener en cuenta varios condicionantes para valorar el tratamiento empírico antimicrobiano en los pacientes con AEPOC además de la edad (> o < 65 años): 1. Gravedad de la EPOC (Tabla 23) según FEV<sub>1</sub>. 2. Existencia de comorbi-

**Tabla 22.** Indicación de uso de antibióticos en la AEPOC

Según los 3 criterios clásicos de Anthonisen:

1. Aumento de la disnea.
  2. Aumento del volumen de esputo.
  3. Esputo purulento\*.
- Se indicará administrar antimicrobiano:
- Si están presentes los tres (Tipo I).
  - Si están presentes dos (Tipo II), siendo uno de ellos la purulencia del esputo\*.
  - Si el paciente tiene insuficiencia respiratoria o una gravedad clínica que requiera ventilación mecánica (VMI o VMNI).
  - Sería recomendable darlos, si con uno o dos de los criterios, además presenta:
    - Fiebre en ausencia de otro foco.
    - AEPOC en paciente con obstrucción grave o muy grave (FEV<sub>1</sub> < 50%).
    - Edad > 65 años.
    - Existencia de comorbilidad significativa.
    - Más de 4 agudizaciones por año.

\*Se considera la purulencia del esputo como el dato más indicativo de agudización bacteriana. AEPOC: agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; FEV<sub>1</sub>: Volumen forzado espiratorio en el primer segundo. Adaptada de citas 3, 77, 78, 82, 87.

dad significativa (diabetes, cirrosis, insuficiencia renal o cardiovascular). 3. Riesgo de participación de *P. aeruginosa* en la AEPOC (Tabla 2). En función de estos criterios se estratifica y clasifica a los pacientes con AEPOC, recomendándose distintas pautas de tratamiento antibiótico empírico (Tabla 23). La estratificación del riesgo de fracaso terapéutico es sumamente importante para decidir el tratamiento adecuado; no podemos olvidar que en el 25% de las AEPOC, el tratamiento empírico fracasa, sobre todo en los pacientes con más riesgo, por no prescribir el fármaco adecuado<sup>77,78,88</sup>.

#### 4.8. Clasificación de los pacientes con AEPOC y pautas de tratamiento antibiótico empírico recomendadas en función de los microorganismos más probables

En la Tabla 23 se expone la clasificación de los pacientes con AEPOC y las recomendaciones de tratamiento empírico antimicrobiano.

#### 4.9. Consideraciones en el tratamiento empírico de la AEPOC

Los pacientes incluidos en el grupo I y que no tiene comorbilidad asociada no requerirían en la práctica estudios microbiológicos complementarios. El tratamiento puede hacerse vía oral con amoxicilina-clavulánico (875/125 mg/8 horas por 7 días), pero es preferible la formulación de liberación retardada (2.000/125 mg/12 horas durante 5 días).



**Tabla 23.** Clasificación de los pacientes con EPOC y pautas de tratamiento antibiótico empírico recomendadas en las agudizaciones en función de los microorganismos más probables

Grupo	Definición	Factores de riesgo	Gérmenes	Antibiótico	Alternativa	Días
I	EPOC LEVE-MODERADA	Sin comorbilidad	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilina-clavulánico	Moxifloxacino Cefditoreno Levofloxacino Azitromicina*	5-7
	FEV <sub>1</sub> > 50%	Con comorbilidad	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> Enterobacterias	Moxifloxacino Levofloxacino	Amoxicilina-clavulánico Cefalosporinas de 3ª generación†	5-7
II	EPOC GRAVE O MUY GRAVE	Sin riesgo de <i>P. aeruginosa</i>				
	FEV <sub>1</sub> ≤ 50%	Con riesgo de <i>P. aeruginosa</i>	Los anteriores más <i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacino Ciprofloxacino	Betalactámico activo frente a <i>P. aeruginosa</i> ‡ ± Aminoglucósido	10-14

Ver texto para descripción de comorbilidad y de riesgo de participación por *P. aeruginosa* (Tabla 2). \*Durante 3-5 días y sólo en caso de alergia a betalactámicos y contraindicación de fluoroquinolonas. †Cefalosporinas de 3ª Generación: cefditoreno vía oral y ceftriaxona y cefotaxima vía endovenosa. ‡Betalactámicos activos frente a *P. aeruginosa*: cefepima, ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem. Adaptada de citas 2, 3.

Otras opciones durante 5 días vía oral serían: moxifloxacino 400 mg/día o cefditoren 400 mg/12 horas o levofloxacino 500 mg/12-24 horas. En los pacientes con alergia a la penicilina y cuando no sean recomendables las fluoroquinolonas, podría emplearse un macrólido (azitromicina 500 mg/día por 3-5 días)<sup>2,3</sup>.

Los pacientes del grupo I con comorbilidad y los del grupo II sin riesgo de infección por *P. aeruginosa* pueden tratarse con moxifloxacino 400 mg/24 horas durante 5 días o levofloxacino 500 mg/12-24 horas durante 5-7 días por vía oral. En este grupo amoxicilina-clavulánico 2.000/125 mg/12 horas y cefditoren 400 mg/12 horas por vía oral se consideran alternativas a las fluoroquinolonas. Si estos pacientes precisan ingreso hospitalario (en particular en áreas de observación o en UCE) debe considerarse la vía oral con moxifloxacino que ha demostrado su eficacia al compararlo con otros antibióticos por vía endovenosa<sup>77,78,89</sup> o la opción de tratamiento parenteral con levofloxacino (500 mg/12-24 horas), amoxicilina-clavulánico (1-2 g/6-8 horas), cefotaxima (1-2 g/8 horas) o ceftriaxona (1 g/12-24 horas)<sup>2,3</sup>.

Los pacientes incluidos en el grupo II con riesgo de infección por *P. aeruginosa* pueden tratarse con dosis altas de ciprofloxacino (750 mg/12 horas vía oral o 400 mg/8 horas vía parenteral por 10-14 días) o levofloxacino (500 mg/12-24 horas por 10-14 días por vía oral o intravenosa). Y dado que la tasa actual de resistencia de *P. aeruginosa* a ambas fluoroquinolonas es superior al 30%, antes de iniciar el tratamiento se debe solicitar el cultivo de una muestra de esputo. En casos graves es ne-

cesario iniciar el tratamiento por vía parenteral con un antibiótico betalactámico activo frente a *P. aeruginosa* durante 10-14 días (cefepima 2 g/8-12 horas, ceftazidima 2 g/8 horas, piperacilina-tazobactam 4-0,5 g/6-8 horas, imipenem 0,5-1 g/6-8 horas o meropenem 0,5-1 g/6-8 horas), solo o preferiblemente asociado a un aminoglucósido también vía parenteral (tobramicina 5 mg/kg/día o amikacina 15-20 mg/kg/día durante los primeros 3-5 días). En estos últimos casos levofloxacino o ciprofloxacino pueden sustituir al aminoglucósido en caso de que existan contraindicaciones para el empleo de éste y la cepa sea sensible según cultivo.

En ocasiones la situación del paciente necesita o recomienda que inicialmente una o varias dosis del antibiótico se administren vía parenteral (gravedad, intolerancia oral, alteración nivel de consciencia) hasta que sea conveniente cambiar a la vía oral (ver criterios de estabilidad clínica para la terapia secuencial en la Tabla 16). Así y según sus características FC-FD podemos continuar por vía oral tras administrar por vía parenteral los siguientes antibióticos: amoxicilina-clavulánico, ciprofloxacino y azitromicina. Y con seguridad y eficacia perteneciendo a una misma familia en el caso de moxifloxacino o levofloxacino tras levofloxacino y cefditoren tras ceftriaxona o cefotaxima.

El objetivo a corto plazo será la curación clínica pero hay que perseguir la máxima reducción de la carga bacteriana (erradicación), porque ésta irá asociada a un mayor tiempo libre de infección o nueva AEPOC (ya que sabemos que cada episodio disminuye la función pulmonar y expectativa de vida del paciente).

Por eso debemos elegir, dentro de las indicadas, la pauta que consiga una mayor erradicación bacteriana y prolongue el tiempo sin un nuevo episodio de AEPOC<sup>77,78</sup>. En este sentido, el estudio MOSAIC nos refiere que con moxifloxacino durante 5 días se consigue mejores tasas de erradicación bacteriana<sup>91</sup>. Además, moxifloxacino prolonga el tiempo entre agudizaciones más que otros regímenes terapéuticos habituales utilizados en la AE-POC (cefuroxima, claritromicina y amoxicilina)<sup>92,93</sup>.

Para finalizar debemos recordar tres aspectos importantes:

Para los pacientes sin riesgo de infección por *P. aeruginosa* los antibióticos recomendables son: moxifloxacino, levofloxacino, cefditoren pivoxilo y la fórmula retardada de amoxicilina-clavulánico, con tendencia a tratar con pautas cortas de 5 días. Sólo cuando ninguno de ellos estuviese indicado, los macrólidos serían una alternativa (azitromicina)<sup>3,94</sup>.

En la actualidad la decisión de la pauta antibiótica a administrar debe tener en cuenta siempre los antimicrobianos administrados en los 3-4 meses previos para seleccionar preferentemente una clase de antimicrobianos diferente, lo que se conoce como rotación de antibióticos<sup>2,3</sup>.

No debemos olvidar otras medidas terapéuticas necesarias que han de acompañar al correcto tratamiento antimicrobiano: medidas generales, oxigenoterapia adecuada y VMNI cuando esté indicada, broncodilatadores (agonistas  $\beta$ -2, anticolinérgicos), corticoides. Tampoco debemos descuidar el cuidado de los problemas asociados (descompensación diabética, insuficiencia cardíaca, etc.), el balance cuidadoso de líquidos, la corrección de las alteraciones electrolíticas y la prevención de procesos tromboembólicos mediante la utilización de heparina de bajo peso molecular<sup>3,84</sup>.

## 5. Bibliografía

- Julián Jiménez A, Menéndez Villanueva R, Aspa Marco FJ, Candel González FJ, Dorca Sagatal J, González del Castillo J. Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. Madrid: Edicomplet; 2008. Disponible en: <http://www.infurg-semes.org/noticias/archivos/9508243085512473.pdf> (consultado 5-5-2009).
- Julián Jiménez A, Martínez Ortiz de Zárate M, Moya Mir MS, Piñera Salmerón P. Manejo antimicrobiano de la agudización de la EPOC en Urgencias. Madrid: Edicomplet; 2008. Disponible en: <http://www.infurg-semes.org/noticias/archivos/5885817897856205.pdf> (consultado 5-5-2009).
- SEQ, SEPAR, SEMES, SEMG, SEMERGEM y SEMI. Tercer documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Esp Quimioter 2007;20:93-105.
- Ripoll MA, Orero A, Vicente D, Navarro J, González J, Prieto J. Evaluación de los criterios de selección de antimicrobianos por los médicos generales y de familia. Rev Esp Quimioter 2008;21:26-31.
- Julián Jiménez A. Variabilidad en el tratamiento de infecciones respiratorias en urgencias. JANO 2008;1698:15-6.
- Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia. Predictors of adherence and outcome. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:757-62.
- Marrie TJ, Wu L. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia: a prospective study of patients not initially admitted to the ICU. Chest 2005;127:1260-70.
- Eiros Bouza JM, Valdés L, Bachiller MR. Contribución de la farmacodinamia en la elección del antimicrobiano para las exacerbaciones de la EPOC. Rev Esp Quimioter 2006;19:220-30.
- Aguado García JM, Martín Herrero JE, Lumbreras Bermejo C. Resistencias bacterianas y farmacodinamia como bases de la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;22:230-7.
- Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Ortega M, Idoaga I, et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design study. Clin Infect Dis 2004;39:955-63.
- Garau J, Baquero F, Pérez-Trallero E, Pérez JL, Martín Sánchez AM, García Rey C, et al. Factors impacting on length of stay and mortality of community-acquired pneumonia. Clin Microbiol Infect 2008;14:322-9.
- Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de urgencias. Emergencias 2000;12:80-9.
- Martínez Ortiz de Zárate M. Aspectos epidemiológicos de las infecciones en las áreas de urgencias. Emergencias 2001;13(Supl 2):S44-S50.
- Moya Mir MS. Epidemiología de la infección respiratoria en urgencias. Emergencias 2003;15(Supl 1):S2-S7.
- Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez Ruiz CA, Villante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chets 2000;118:981-9.
- Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR-SEPAR). Arch Bronconeumol 2005;41:272-89.
- Miravittles M. Tratamiento farmacológico de las agudizaciones infecciosas de la EPOC. Arch Bronconeumol 2007;43(Supl 4):18-26.
- World Health Organization. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO 2001, Geneva, Switzerland.
- García Sánchez JE, Fresnadillo Martínez MJ, García Sánchez E. Microbiología de la infección respiratoria de vías bajas. Emergencias 2003;15:S8-S14.
- Molinos Martín L. Frecuencia y relevancia de la etiología polimicrobiana en la neumonía. Arch Bronconeumol 2003;39(Supl 1):22-6.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortqvist A, et al. ERS Task Force in collaboration with ESCMID. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005;26:1138-80.
- Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur Respir J 2002;20(Suppl 36):20S-27S.
- Carratalá Fernández J, Verdager Puig R. Infecciones pleuropulmonares. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S, editores. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Madrid: Editorial Panamericana, 2006; p.1217-28.
- Julián Jiménez A, Parejo Míguez R. Manejo clínico de la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias. En: Julián A, coordinador. Actualización en infecciones en urgencias. Madrid: Ars Médica, 2008; p.83-114.
- Lázaro E, Oteo J. Evolución del consumo y de la resistencia de antibióticos en España. Inf Ter Sist Nac Salud 2006;30:10-9.
- Pérez Trallero E, García de la Fuente C, García Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal Ré R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:1965-72.
- Amyes S, Walsh F, Bradley J. Best in class: a good principle for antibiotic usage to limit resistance development? J Antimicrobial Chemother 2007;59:825-6.
- Julián Jiménez A. Eficacia y seguridad de moxifloxacino en Urgencias. Emergencias 2006;18:355-62.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Douglas G, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2007;44:S27-72.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34:1589-96.

- 31 Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Antibiotic administration in community-acquired pneumonia. *Chest* 2004;126:320-1.
- 32 NCCLS. Methods for dilution antimicrobial susceptibility Etest for bacteria that grow aerobically. Approved standard, 9th ed. Document M100-S16. NCCLS Wayne, Pennsylvania; 2006.
- 33 Clinical and Laboratory Standards Institute (NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eighteenth information supplement. CLSI document M100-S16 [ISBN 1-56238-588-7] NCCLS Wayne, Pennsylvania; 2008.
- 34 García Vidal C, Salavert M. Significado clínico de las resistencias bacterianas. Relación entre resistencias *in vitro* y fracaso clínico. *Rev Clin Esp* 2008;208(Supl 3):12-21.
- 35 Gobernado M. Actualización sobre fluoroquinolonas en el control de la infección respiratoria. *Rev Esp Quimioter* 2005;18(Supl 1):7-9.
- 36 Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DL, de Azavedo J, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346:747-50.
- 37 Canton R, Morosini M, Enriht MC, Morrissey I. Worldwide incidence, molecular epidemiology and mutations implicated in fluoroquinolone resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from the global PROTEKT surveillance programme. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:944-52.
- 38 Anderson KB, Tan JS, File TM, DiPersio JR, Willey BM, Low DE. Emergence of levofloxacin resistant pneumococci in immunocompromised adults after therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;37:376-81.
- 39 Homma T, Hori T, Sugimori G, Yamano Y. Pharmacodynamic Assessment Based on Mutant Prevention Concentrations of Fluoroquinolones To Prevent the Emergence of Resistant Mutants of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3810-5.
- 40 Deryke CA, Du X, Nicolau DP. Evaluation of bacterial kill when modelling the bronchopulmonary pharmacokinetic profile of moxifloxacin and levofloxacin against parC-containing isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:601-9.
- 41 García Cobos S, Campos J, Lázaro E, Román F, Cercenado E, García Rey C, et al. Ampicillin-resistant non beta-lactamase producing *Haemophilus influenzae* in Spain: recent emergence of clonal isolates with increased resistance to cefotaxime and cefixime. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2564-73.
- 42 Aracil JL, Alós JL, Gómez-Garcés B. Grupo de estudio de Infección en Atención Primaria de la SEIMC (IAP-SEIMC). Sensibilidad de *Haemophilus influenzae* aislados en España a 17 antimicrobianos de administración oral. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2003;21:131-6.
- 43 Soriano F, Granizo JJ, Coronel P, Gimeno M, Rodenas E, Gracia M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated from adult patients with respiratory tract infections in four southern European countries. The ARISE project. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:296-9.
- 44 Cantón R, Morosini MJ, Loza E, Gómez G, De la Pedrosa E. Infecciones comunitarias. Patrones de sensibilidad a los antimicrobianos utilizados por vía oral de los microorganismos más comunes. *Rev Clin Esp* 2008;208(Supl 3):3-11.
- 45 Critchley IA, Jones ME, Heinze PD, Hubbard D, Engler HD, Evangelista AT, et al. *In vitro* activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* from North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:214-21.
- 46 Schaper KJ, Schubert S, Dalhoff A. Kinetics and quantification of antibacterial effects of beta-lactams, macrolides, and quinolones against gram-positive and gram-negative RTI pathogens. *Infection* 2005;33(Suppl 2):3-14.
- 47 Mensa J, Miravittles M, Torres A. Patología infecciosa respiratoria. Barcelona: Doyma update; 2004.
- 48 Gómez-Guio A, Azanza JR, Sádaba B, García-Quetglas E. Farmacocinética/farmacodinamia de los principales antimicrobianos utilizados por vía oral. *Rev Clin Esp* 2008;208(Supl 3):22-7.
- 49 Benninger MS. Expert Opin Pharmacother 2003;4:1839-46.
- 50 Fritsche TR, Biedenbach DJ, Jones RN. Update of the activity of cefditoren and comparator oral beta-lactam agents tested against community-acquired *Streptococcus pneumoniae* isolates (USA, 2004-2006). *J Chemother* 2008;20:170-4.
- 51 Miravittles M. Moxifloxacin in respiratory tract infections. Expert Opin Pharmacother 2005;6:283-93.
- 52 Drlíca K, Zhao X, Blondeau JM, Hesje C. Low correlation between MIC and mutant prevention concentration. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:403-4.
- 53 García Vidal C, Salavert M. Significado clínico de las resistencias bacterianas. Relación entre resistencias *in vitro* y fracaso clínico. *Rev Clin Esp* 2008;208(Supl 3):12-21.
- 54 Yealy DM, Auble TE, Stone RA, et al. The emergency department community-acquired pneumonia trial: methodology of a quality improvement intervention. *Ann Emerg Med* 2004;43:770-82.
- 55 Cuadra García-Tenorio F, Julián Jiménez A. Neumonía adquirida en la comunidad. En: Julián Jiménez A, coordinador. Manejo de infecciones en Urgencias. Madrid: Edicomplet, 2007; p.255-72.
- 56 Julián Jiménez A. Neumonías en urgencias. En: Piñera Salmerón P, Julián Jiménez A, coordinadores. Infecciones respiratorias en urgencias. Barcelona: Profármaco 2, 2008; p.40-62.
- 57 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
- 58 Julián Jiménez A, Palomo de los Reyes MJ, Ortíz Díaz-Miguel R, Pedrosa Guerrero A, Parejo Miguez R, Salcedo Martínez R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias* 2009;21:23-7.
- 59 Christ-Crain M, Stolz DJ, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84-93.
- 60 Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2008;52:48-58.
- 61 Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30:556-73.
- 62 Molinos L. Detección de antígenos en la orina. *Arch Bronconeumol* 2006;42:101-3.
- 63 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243-50.
- 64 Renaud B, Coma E, Labarere J, Hayon J, Roy PM, Boureaux H, et al. Routine use of the pneumonia severity index for guiding the site-of-treatment decision of patients with pneumonia in the emergency department: a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. *Clin Infect Dis* 2007;44:41-9.
- 65 Van der Eerden MM, Graaff CS, Bronsveld W, Jansen HM, Boersma WG. Prospective evaluation of pneumonia severity index in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Respiratory Medicine* 2004;98:872-88.
- 66 Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-82.
- 67 Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005;118:384-92.
- 68 Labarere J, Stone RA, Obrosky DS, Yealy DM, Meehan TP, Fine JM, et al. Comparison of outcomes for low-risk outpatients and inpatients with pneumonia: A propensity-adjusted analysis. *Chest* 2007;131:480-8.
- 69 García-Castrillo Riesgo L, León Gil C, Moya Mir MS, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. La sepsis grave en los servicios de urgencias hospitalarios. Recomendaciones de manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinar de la sepsis grave. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). *Emergencias* 2007;19:151-63.
- 70 Anzueto A, Niederman MS, Pearle J, Restrepo MI, Heyder A, Choudhri SH, et al. Community-acquired pneumonia recovery in the elderly (CAPRIE): Efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2006;42:73-81.
- 71 Torres A, Garau J, Arvis P, Carlet J, Choudhri SH, Kureishi A, et al. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: The MOTIV study-a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2008;46:1499-509.
- 72 Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, et al. Addition of a macrolide to a  $\beta$ -Lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;36:389-95.
- 73 Sánchez F, Mensa J, Martínez JA, García E, Marco F, González J, et al. Is azithromycin the first-choice macrolide for treatment of community-acquired pneumonia? *Clin Infect Dis* 2003;36:1239-45.
- 74 File TM, Mandell LA. What is optimal antimicrobial therapy for bacteremic pneumococcal pneumonia? *Clin Infect Dis* 2003;36:396-8.
- 75 Weiss K, Tillotson GS. The controversy of combination vs monotherapy in the treatment of hospitalized community-acquired pneumonia. *Chest* 2005;128:940-6.
- 76 Halm EA, Teirstein AS. Management of community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2002;347:2039-45.
- 77 Mensa J, Trilla A. Should patients with acute exacerbation of chronic bronchitis be treated with antibiotics? Advantages of the use of fluoroquinolones. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl.3):42-54.



- 78 Canut A, Martín-Herrero JE, Labora A, Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:605-12.
- 79 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
- 80 Mahler DA, Rosiello RA, Harver A, Lentine T, McGovern JF, Daubenspeck JA. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements of respiratory sensation in obstructive airways disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;165:1229-33.
- 81 Álvarez Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miravittles M, Molina J, Naberan K, et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37:269-78.
- 82 Torres Martí A, Quintano Jiménez JA, Martínez Ortiz de Zárate M, Rodríguez Pascual C, Prieto J, Zalacaín R. Consenso: Tratamiento antimicrobiano de la EPOC en el anciano. *Rev Esp Quimioter* 2006;19:167-83.
- 83 Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomized, controlled trial comparing procainonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19.
- 84 Guía del manejo de la EPOC en Urgencias. Vía Clínica de la reagudización. Coordinador P. Piñera Salmerón. Grupo de Patología Respiratoria de SEMES. Madrid; 2007.
- 85 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- 86 Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
- 87 Soler N, Agustí C, Angrill J, Puig de la Bellacasa J, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62:29-35.
- 88 Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J* 2002;20(Suppl 36):9-19.
- 89 Juan Pastor A, Llopis Roca F, Masuet Aumatell, Biosca Gómez de Tejada M, Salazar Sole A, Corbella Viros X. Estudio comparativo de pacientes con agudización de EPOC tratados con moxifloxacina oral frente a otros antibióticos por vía endovenosa en una unidad de corta estancia en urgencias. *Emergencias* 2007;19:65-9.
- 90 Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo JL, Jones P, Schaberg T, et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004;125:953-64.
- 91 Miravittles M, Zalacaín R, Murio C, Ferrer M, Álvarez-Sala JL, Masa JF, et al. Speed of recovery from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease after treatment with antimicrobials. Results of a two-year study. *Clin Drug Invest* 2003;23:439-50.
- 92 Miravittles M, Llor C, Naberan K, Cots JM, Molina J. Effect of various antimicrobial regimens on the clinical course of exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Clin Drug Invest* 2004;24:63-72.
- 93 Barberán J, Mensa J, Fariñas C, Llinares P, Olachea P, Palomar M, et al. Recomendaciones de tratamiento antimicrobiano en pacientes alérgicos a antibióticos betalactámicos. Consenso SEQ, SEMI, SEMICYUC, SEIAC. *Rev Esp Quimioter* 2008;21:60-82.



## Conferencia de consenso

# Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad

Antoni Torres<sup>\*</sup>, José Barberán, Miquel Falguera, Rosario Menéndez, Jesús Molina, Pedro Olaechea y Alejandro Rodríguez, en nombre del Grupo de la Guía Multidisciplinar para el Manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad<sup>1,2</sup>

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 6 de agosto de 2012

Aceptado el 6 de septiembre de 2012

On-line el 29 de diciembre de 2012

### Palabras clave:

Neumonía adquirida

Enfermedad infecciosa respiratoria

Mortalidad

Ingreso hospitalario

## RESUMEN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda que tiene una incidencia que oscila entre 3 y 8 casos por 1.000 habitantes por año. Esta incidencia aumenta con la edad y las comorbilidades. El 40% de los pacientes con NAC requieren ingreso hospitalario y alrededor del 10% necesitan ser admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La mortalidad global de la NAC está alrededor del 10%. Diversos estudios han sugerido que la implementación de guías clínicas mejora la evolución del paciente tanto en mortalidad como en estancia hospitalaria. Las guías clínicas más recientes y más utilizadas son la de la *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society*, publicada en 2007, la de la *British Thoracic Society*, publicada en 2009, y la de la *European Respiratory Society* en colaboración con la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, publicada en 2011. En España, la más reciente es la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, publicada en el año 2010. La presente guía clínica GNAC es multidisciplinar y ha contado con la ayuda del Centro Cochrane Iberoamericano (CCIB) para la síntesis de las guías previas y la selección de la bibliografía.

Esta guía clínica está diseñada para ser utilizada por todos los profesionales que pueden participar en el proceso asistencial de la NAC en sus vertientes diagnóstica, de caracterización de la gravedad, de tratamiento y de prevención.

Para cada uno de los siguientes apartados se han desarrollado tablas con recomendaciones donde se clasifica su evidencia, la fortaleza de la misma y su aplicabilidad práctica según la clasificación *Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations* (GRADE):

1. Epidemiología, etiología microbiana y resistencias microbianas.
2. Diagnóstico clínico y microbiológico.
3. Escalas pronósticas y decisión de ingreso hospitalario.
4. Criterios de ingreso en la UCI.
5. Tratamiento antibiótico empírico y tratamiento antibiótico definitivo.
6. Falta de respuesta al tratamiento antibiótico.
7. Vacunaciones en la prevención de la NAC.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<sup>\*</sup> Autor para correspondencia.

Correo electrónico: atorres@clinic.ub.es (A. Torres).

◊ Los componentes del grupo están relacionados en el Anexo 1.

<sup>§</sup> El Grupo de la Guía Multidisciplinar para el Manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad está formado por miembros de las siguientes sociedades: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMGE), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y Grupo de Respiratorio en Atención Primaria.

## Multidisciplinary guidelines for the management of community-acquired pneumonia

### ABSTRACT

#### Keywords:

Acquired pneumonia  
Infectious respiratory disease  
Mortality  
Hospital admission

Community-acquired pneumonia (CAP) is an infectious respiratory disease with an incidence that ranges from 3 to 8 cases per 1,000 inhabitants per year. This incidence increases with age and comorbidities. Forty per cent of CAP patients require hospitalization and around 10% of these patients are admitted in an Intensive Care Unit (ICU). Several studies have suggested that the implementation of clinical guidelines has a positive impact in the outcome of patients including mortality and length of stay. The more recent and used guidelines are those from Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society, published in 2007, the 2009 from the British Thoracic Society, and that from the European Respiratory Society/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, published in 2010. In Spain, the most recently released guideline is the *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*-2011 guideline.

The present guidelines GNAC are designed to be used by the majority of health-care professionals that can participate in the care of CAP patients including diagnosis, decision of hospital and ICU admission, treatment and prevention. The Centro Cochrane Iberoamericano (CCIB) has participated in summarizing the previous guidelines and in the bibliography search.

For each one of the following sections the panel of experts has developed a table with recommendations classified according to its evidence, strength and practical applicability using the Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations (GRADE) system:

1. Epidemiology, microbiological etiology and antibiotic resistances.
2. Clinical and microbiological diagnosis.
3. Prognostic scales and decision of hospital admission.
4. ICU admission criteria.
5. Empirical and definitive antibiotic treatment.
6. Treatment failure.
7. Prevention.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción y metodología

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda con una incidencia que oscila entre 3 y 8 casos por 1.000 habitantes por año. Esta incidencia aumenta con la edad y las comorbilidades. El 40% de los pacientes con NAC requieren ingreso hospitalario y alrededor del 10% necesitan ser admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La mortalidad global de la NAC está alrededor del 10%<sup>1</sup>. La mortalidad de la NAC hospitalizada parece haber disminuido en los últimos años. Ello es consecuencia de diversos factores, entre los que cabría destacar un mejor conocimiento de la epidemiología y de la microbiología de la enfermedad, una actuación más precoz en los casos más graves con sepsis<sup>2</sup>, y el desarrollo e implementación de guías clínicas<sup>3</sup>. Diversos estudios han sugerido que la implementación de guías clínicas mejora la evolución del paciente tanto en mortalidad como en estancia hospitalaria<sup>3</sup>.

Las guías clínicas más recientes y más utilizadas son las de la *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society* (IDSA/ATS), publicada en 2007<sup>4</sup>, la de la *British Thoracic Society* (BTS), publicada en 2009<sup>5</sup>, y la de la *European Respiratory Society* en colaboración con la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ERS/ESCMID)<sup>6</sup>, publicada en 2011. En España, la más reciente es la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), publicada en el año 2010<sup>7</sup>. Uno de los problemas que tienen las normativas es que se han llevado a cabo por una, 2 o como máximo 3 sociedades, lo que dificulta su diseminación e implementación posterior en la práctica clínica.

La presente guía GNAC ha sido una iniciativa de la SEPAR, y teniendo en cuenta la necesidad de participación de todas las especialidades que tratan con pacientes con NAC, se extendió una invitación a diferentes sociedades médicas y grupos de trabajo. El proyecto ha contado con la ayuda del Centro Cochrane Iberoamericano (CCIB) únicamente para la síntesis de las guías previas y la selección de la bibliografía.

Las fases del proyecto han sido las siguientes:

1. Reunión presencial de presentación del proyecto y de la metodología de trabajo. Durante esta reunión un representante del Centro Cochrane Iberoamericano explicó las diversas formas de graduar la evidencia científica, seleccionándose el sistema *Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations* (GRADE) (tabla 1). Marzo de 2010.
2. Selección de los apartados correspondientes que era necesario desarrollar y de las preguntas clave. Abril de 2010.
3. Selección bibliográfica, fundamentalmente a partir de la publicación de las guías de la BTS en el año 2009, con la ayuda del Centro Cochrane Iberoamericano. Por lo tanto, estas guías aceptan como adecuada la revisión de la evidencia de la BTS sin olvidar la bibliografía fundamental previa.
4. Creación de grupos de redacción para las diferentes preguntas. Marzo de 2011.
5. Circulación a todo el grupo del manuscrito. Abril de 2012.
6. Corrección del documento con las sugerencias y cambios de todo el grupo. Votación de los aspectos controvertidos. Mayo-junio de 2012.
7. Redacción de la última versión del manuscrito. Julio de 2012.

La presente guía clínica está diseñada para ser utilizada por todos los profesionales que pueden participar en el proceso asistencial de la NAC en su vertiente diagnóstica, de caracterización de la gravedad, de tratamiento y de prevención: Medicina Primaria extrahospitalaria, servicios de Urgencias, servicios de Microbiología, servicios hospitalarios de Medicina Interna, Neumología y Enfermedades Infecciosas, y, finalmente, UCI.

La GNAC se ha dividido en los siguientes apartados:

1. Epidemiología, etiología microbiana y resistencias microbianas.
2. Diagnóstico clínico y microbiológico.
3. Escalas pronósticas y decisión de ingreso hospitalario.
4. Criterios de ingreso en la UCI.

**Tabla 1**

Clasificación de las recomendaciones y calidad de la evidencia según el sistema GRADE (adaptado)

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Implicaciones
Recomendación consistente <sup>a</sup> , calidad evidencia alta	ECA bien realizados, de modo excepcional EO bien realizados	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones
Recomendación consistente <sup>a</sup> , calidad evidencia moderada	ECA con limitaciones o EO bien realizados con defectos importantes	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones
Recomendación consistente <sup>a</sup> , calidad evidencia baja	Al menos un resultado importante de ECA o EO con defectos importantes	Puede cambiar cuando se disponga de una evidencia mayor
Recomendación consistente <sup>a</sup> , calidad evidencia muy baja	Al menos un resultado importante de observaciones clínicas no sistemáticas o evidencia muy indirecta	Puede cambiar cuando se disponga de una evidencia mayor
Recomendación débil <sup>b</sup> , calidad evidencia alta	ECA bien realizados, de modo excepcional EO bien realizados	Puede diferir dependiendo de las circunstancias o los pacientes
Recomendación débil <sup>b</sup> , calidad evidencia moderada	ECA con limitaciones o EO bien realizados con efectos importantes	Otras opciones pueden ser mejores para algunos pacientes en determinadas circunstancias
Recomendación débil <sup>c</sup> , calidad evidencia baja	Al menos un resultado importante de ECA o EO con defectos importantes	Otras opciones pueden ser de igual manera razonables
Recomendación débil <sup>d</sup> , calidad evidencia muy baja	Al menos un resultado importante de observaciones clínicas no sistemáticas o evidencia muy indirecta	Otras opciones pueden ser de igual manera razonables

Fuente: GRADE Working Group. Grading of recommendations of assessment development and evaluations [consultado 6 Jul 2007]. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>

ECA: estudios controlados y aleatorizados; EO: estudios observacionales.

<sup>a</sup> Los beneficios superan de forma clara a los inconvenientes, o viceversa.

<sup>b</sup> Los beneficios y los inconvenientes están equilibrados.

<sup>c</sup> Incertidumbre al estimar beneficios o inconvenientes, que pueden estar equilibrados.

<sup>d</sup> Mayor incertidumbre al estimar beneficios o inconvenientes, los beneficios pueden o no estar equilibrados con los inconvenientes.

5. Tratamiento antibiótico empírico y tratamiento antibiótico definitivo.

6. Falta de respuesta al tratamiento antibiótico.

7. Vacunaciones en la prevención de la NAC.

## Epidemiología, etiología microbiana y resistencias microbianas

La NAC no es una enfermedad de declaración obligatoria y en muchas ocasiones es tratada ambulatoriamente, por lo que determinar exactamente su incidencia no es posible.

Hay pocos estudios poblacionales que evalúen su incidencia, pero se estima que puede oscilar entre 1,6 y 13,4 casos por 1.000 habitantes/año, dependiendo del área geográfica analizada, y con cifras más elevadas en varones y en grupos de edad en ambos extremos de la vida. En Europa se encontrarían entre 5 y 11 casos por 1.000 habitantes/año en población adulta<sup>5</sup>, pero con grandes diferencias entre países, desde los 1–4,7 casos por 1.000 habitantes de Reino Unido<sup>8</sup> o los 3,7–10 casos por 1.000 habitantes de Alemania<sup>9</sup>, hasta los 11,6 casos por 1.000 habitantes de Finlandia<sup>10</sup>, pasando por los 1,6–10 casos por 1.000 habitantes de España en diferentes estudios, en los que se objetiva un claro aumento de la incidencia en pacientes por encima de los 75 años<sup>11–13</sup>. En EE.UU. la incidencia en personas mayores es de 18,3 casos/1.000 habitantes/año<sup>14</sup>.

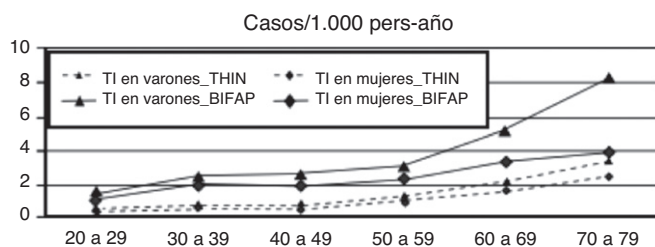
En la información recogida en la Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria en

España, la tasa de incidencia en sujetos de entre 20 y 79 años fue de 2,69 casos/1.000 personas/año (2,29 en mujeres y 3,16 en varones), aumenta con la edad y predomina en los meses fríos de otoño e invierno (fig. 1). El 32% de los casos de NAC fueron hospitalizados<sup>15</sup>. En Reino Unido, según datos de *The Health Improvement Network*, este porcentaje era del 17%<sup>16</sup>, y entre el 22 y el 42% según la BTS<sup>5</sup>. En ambos casos se observa un claro aumento con la edad (fig. 2). Estos resultados están descritos en múltiples estudios y pueden ser debidos a las diferentes estructuras de los sistemas sanitarios, criterios de derivación y de ingreso hospitalario heterogéneos, o posibilidad de atención en Urgencias, entre otros<sup>5</sup>.

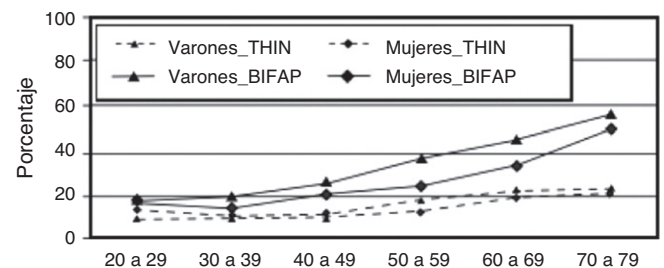
Las cifras obtenidas de bases de datos podrían infraestimar las tasas reales al no incluir pacientes dudosos o aquellos probables en los que no se tiene confirmación radiológica, circunstancia que no es rara en Atención Primaria.

Según estudios españoles y británicos, entre el 1,2 y el 10% de los pacientes que son hospitalizados por NAC finalmente precisan ingreso en una UCI, porcentaje que parece aumentar progresivamente en los últimos años<sup>17</sup>.

Además del sexo, la edad y la estacionalidad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la diabetes, el consumo excesivo de alcohol y de tabaco, la comorbilidad cardiovascular y renal, y la desnutrición, se asocian con una mayor incidencia de NAC. Pero conviene destacar que es la edad el factor determinante



**Figura 1.** Tasa de incidencia de la neumonía adquirida en la comunidad por edad y sexo (Base de datos Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria [BIFAP]/The Health Improvement Network [THIN]). Tomada de Chacón García et al.<sup>15</sup>.



**Figura 2.** Porcentaje de ingresos por neumonía adquirida en la comunidad por edad y sexo.

Tomada de Chacón García et al.<sup>15</sup>.

BIFAP: Base de datos Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria; THIN: The Health Improvement Network.

en cuanto a la frecuencia de aparición de la NAC, los ingresos hospitalarios y la mortalidad en nuestro entorno asistencial. El trabajo de Ewig et al.<sup>18</sup> muestra claramente cómo por encima de los 60 años la incidencia y la necesidad de ingreso hospitalario se duplica, y se triplica cuando se habla de pacientes mayores de 70 años. En resumen, se espera que la incidencia de NAC aumente en la próxima década debido al envejecimiento de la población y al consiguiente aumento de las comorbilidades asociadas al mismo<sup>18</sup>.

Determinar la mortalidad por NAC en diferentes países es también complejo. Si parece claro que la mortalidad en los pacientes atendidos en Atención Primaria es baja, por debajo del 1%. Pero en el ámbito hospitalario los datos son muy variables, incluso en distintas zonas de un mismo país, alcanzando hasta el 48%<sup>1</sup> dependiendo de las series, del nivel donde se atiende el episodio (entre el 5,7 y el 14% en los hospitalizados y del 34 al 50% en los ingresados en la UCI), de las comorbilidades que presentan los pacientes, de la utilización de corticoides orales, de la existencia de un ingreso previo reciente, fallo renal agudo o derrame pleural, de la propia gravedad de la NAC y, muy especialmente, de la edad. En Reino Unido la mortalidad en pacientes menores de 65 años es del 5,6%, mientras que en mayores de 85 años asciende al 47,2%<sup>19</sup>. El trabajo de Ewig et al.<sup>18</sup> muestra igualmente una mortalidad inferior al 4% por debajo de los 50 años, mientras que por encima de los 80 es 5 veces mayor. Una vez más, la edad es un factor determinante de las tasas de mortalidad.

La mortalidad a medio y largo plazo es alta: el 8% a los 90 días, el 21% al año y el 36% a los 5 años<sup>20</sup>, si bien se evidencia un descenso de la mortalidad hospitalaria.

El aumento de las resistencias a antibióticos incrementa los costes sanitarios y las implicaciones clínicas y en calidad de vida, pero este hecho no conlleva un aumento de la mortalidad<sup>1</sup>.

La prevalencia de los diferentes microorganismos causantes de neumonía varía según los pacientes estén hospitalizados o no, pero también según la edad, los criterios diagnósticos utilizados, las pruebas empleadas, el índice de gravedad de la NAC, o la presencia de diferentes comorbilidades. Debe tenerse en cuenta que el porcentaje de casos cuyo agente causal es desconocido es muy elevado, cercano al 50% en las muy diversas series publicadas. En todos los casos, y en la práctica totalidad de los países, el más frecuente es el *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). En la [tabla 2](#) podemos ver estos porcentajes en un reciente estudio español, en aquellos pacientes en los que se conocía la etiología en su nivel asistencial<sup>21</sup>.

En este mismo artículo se realiza una interesante valoración relacionando la etiología demostrada y las diferentes escalas de gravedad. En cualquiera de los niveles de gravedad el patógeno más habitual es *S. pneumoniae*. Sin embargo, las bacterias atípicas se presentan significativamente con más frecuencia como agente causal en NAC con índices de gravedad más bajos, y lo contrario ocurre con la presencia de enterobacterias y de *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), más habituales en NAC más graves. Cabe resaltar también en este apartado los similares porcentajes de *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) como agente causal en los 3 niveles de atención (6-8%). La frecuencia de infecciones polimicrobianas es muy variable, dependiendo especialmente de la sistematización de la búsqueda del agente causal.

En cuanto a comorbilidades y gérmenes asociados causantes de NAC, las conclusiones presentan en muchos casos una gran variabilidad. Se ha encontrado relación entre la presencia de EPOC, la utilización de corticoides, la taquipnea al ingreso y el uso previo de antibióticos con la NAC por bacilos gramnegativos<sup>22</sup>, por otro lado menos frecuentes en pacientes mayores, en los que la NAC por aspiración y por *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) se dan con mayor prevalencia. La asociación clásica entre infección por virus influenza y neumonía por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) se ha confirmado en un estudio reciente<sup>23</sup>, constituyéndose como el factor de mayor relevancia para desarrollar una neumonía por este

**Tabla 2**

Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad según el lugar de atención

Microorganismo	Ambulatorio, % (n = 161)	Hospital, % (n = 1.042)	UCI, % (n = 260)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35	43	42
Bacterias atípicas	36	16	14
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	17	3	2
<i>Coxiella burnetii</i>	7	2	1
<i>Legionella pneumophila</i>	6	8	8
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	6	3	3
Virus respiratorios	9	12	10
<i>Haemophilus influenzae</i>	5	5	3
Bacilos entericos gramnegativos	1	2	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	4	5
Polimicrobianas	9	13	22
Otros (varios)	4	3	6

Fuente: Cillóniz et al<sup>21</sup>.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

microorganismo. El antecedente de infección viral previa se recoge en casi la mitad de los pacientes, y en un tercio de los mismos la infección por el virus influenza se documenta microbiológicamente. Algunos autores relacionan la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) con pacientes jóvenes y cuadros clínicos más leves<sup>24</sup>.

Las resistencias de los microorganismos principales (*S. pneumoniae*) que causan NAC ha disminuido en los últimos años. Los datos más consistentes son los del estudio Sauce, publicado en el año 2010<sup>25</sup>, y que aportan datos del período 2006-2007. En este estudio la penicilina y la cefotaxima demostraron un 99,8 y un 99,6% de sensibilidad, respectivamente. Únicamente un 0,9% de los aislados de *S. pneumoniae* presentaron una concentración mínima inhibitoria (CMI)  $\geq 0,2$  mg/ml. La prevalencia de cepas de *H. influenzae* productoras de beta-lactamasa fue del 15,7%. La resistencia de *S. pneumoniae* a la eritromicina, y por tanto a otros macrólidos como claritromicina y azitromicina, es de alrededor del 20-25%. La evidencia actual muestra que las resistencias de los microorganismos que causan infección respiratoria a los antimicrobianos han descendido en España, y que los principales problemas que deben tenerse en cuenta en el momento del tratamiento empírico son las resistencias de *S. pneumoniae* a macrólidos (20-25%) y las de *H. influenzae* a amoxicilina (15-20%). Ambos hechos deben tenerse en cuenta para el tratamiento antibiótico. En la [tabla 3](#), modificada del estudio Sauce, se observa la sensibilidad de *S. pneumoniae* a los antibióticos más frecuentemente utilizados en infecciones respiratorias.

En la [tabla 4](#) se refleja la clasificación de las recomendaciones y la calidad de la evidencia según el sistema GRADE, respecto a la epidemiología, la etiología y las resistencias microbianas.

## Diagnóstico clínico y microbiológico

### Estudios iniciales: signos, síntomas y pruebas de laboratorio

La utilidad de las manifestaciones clínicas, de la exploración física y de las pruebas de laboratorio en el diagnóstico de la NAC es controvertida. En una revisión en pacientes adultos con diagnóstico radiológico de NAC se ha observado un bajo rendimiento de estos aspectos, aunque en el caso de algunos signos (frecuencia cardíaca y respiratoria y temperatura) y parámetros de laboratorio (leucocitosis y proteína C reactiva [PCR]) dependía del punto de corte. Solo en pacientes ambulatorios, la presencia de tos, fiebre, taquicardia y crepitantes a la auscultación aumentaba la probabilidad de diagnóstico radiológico de NAC hasta un 50%<sup>26</sup>. Por el contrario, en un estudio de casos y controles algunos signos clínicos (fiebre  $> 38$  °C, taquicardia  $> 100$  lpm o taquipnea  $> 20$  rpm) y alteraciones en la exploración (crepitantes, hipofonesis, matidez



**Tabla 3**Actividad *in vitro* de 12 antibióticos frente a 2.559 aislados clínicos de *Streptococcus pneumoniae* recogidos en 2006-2007

Antibiótico	CMI (μg/ml)		Sensibilidad CLSI <sup>a</sup> (% aislados)			PK/PD	
	50%	90%	Sensible	Intermedio	Resistente	Sensible (% aislados)	Punto de corte (μg/ml)
Penicilina (O)	≤ 0,015	0,5	77,1	22,0	0,9	NA	
Penicilina (P)	≤ 0,015	0,5	99,8	0,2	0,0	NA	
Ampicilina	≤ 0,015	2	NA	NA	NA	93,4	≤ 2
Amoxicilina-clavulanato	≤ 0,015	1	94,8	4,0	1,2	94,8	≤ 2
Amoxicilina-clavulanato <sup>b</sup>			NA	NA	NA	98,8	≤ 4
Cefuroxima (P)	≤ 0,015	1	83,8	10,7	5,5	99,3	≤ 4
Cefuroxima (O)	≤ 0,015	1	94,5	4,3	1,3	94,5	≤ 1
Cefaclor	0,125	16	79,1	2,0	19,0	75,9	≤ 0,5
Cefditoren	≤ 0,015	0,125	NA	NA	NA	94,9	≤ 0,12
Cefotaxima	≤ 0,015	0,25	99,6	0,2	0,2	99,6	≤ 2
Eritromicina	≤ 0,015	≥ 128	78,9	0,0	21,1	78,9	≤ 0,25
Claritromicina	≤ 0,015	≥ 128	78,2	0,9	20,9	78,2	≤ 0,25
Azitromicina	≤ 0,015	≥ 128	77,6	1,6	20,8	74,3	≤ 0,12
Ciprofloxacino	0,25	0,5	NA	NA	2,2 <sup>c</sup>	97,0	≤ 1
Levofloxacino	0,125	0,25	97,6	1,9	0,5	97,7	≤ 2

NA: no aplicable (no hay puntos de corte establecidos por el CLSI); O: oral; P: parenteral.

<sup>a</sup> Los puntos de corte utilizados por el CLSI fueron 0,06 μg/ml (susceptible), 0,12 a 1 μg/ml (intermedio) y 2 μg/ml (resistente) para penicilina oral; 2 μg/ml (susceptible), 4 μg/ml (intermedio) y 8 μg/ml (resistente) para penicilina parenteral, amoxicilina-clavulanato y levofloxacino; 0,5 μg/ml (susceptible), 1 μg/ml (intermedio) y ≥ 2 μg/ml (resistente) para cefuroxima parenteral y azitromicina; ≤ 1 μg/ml (susceptible), 2 μg/ml (intermedio) y 4 μg/ml (resistente) para cefuroxima axetilo (oral), cefaclor y cefotaxima; y 0,25 μg/ml (susceptible), 0,5 μg/ml (intermedio) y 1 μg/ml (resistente) para eritromicina y claritromicina.

<sup>b</sup> Dosis altas de amoxicilina-clavulanato (formulación de liberación prolongada de 2.000/125 mg).

<sup>c</sup> Se consideró un punto de corte de resistencia ≥ 4 μg/ml para ciprofloxacino.

**Tabla 4**

Clasificación de las recomendaciones y calidad de la evidencia según el sistema GRADE: epidemiología, etiología microbiana y resistencias de los antibióticos

Variable	Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Implicaciones
La incidencia de NAC en población adulta es de 5-11/1.000 habitantes/año	Recomendación consistente. Calidad evidencia alta	EO bien realizados	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones
La incidencia aumenta con la edad	Recomendación consistente. Calidad evidencia alta	EO bien realizados	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones
El agente causal más frecuente es <i>S. pneumoniae</i>	Recomendación consistente. Calidad evidencia moderada	ECA con limitaciones. EO bien realizados con defectos importantes	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones
La mortalidad por NAC aumenta con la edad	Recomendación consistente. Calidad evidencia alta	EO bien realizados	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones
Los 2 principales problemas en las resistencias actualmente son <i>S. pneumoniae</i> frente a macrólidos y <i>H. influenzae</i> frente a amoxicilina	Recomendación consistente. Calidad evidencia alta	EO bien realizados	Se puede aplicar de forma consistente en todo el país

ECA: estudios controlados y aleatorizados; EO: estudios observacionales; NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

en la percusión o sibilancias) mostraron una sensibilidad del 95% y una especificidad del 56% para la detección de NAC con confirmación radiológica<sup>27</sup>.

Con respecto al papel de los marcadores biológicos de la respuesta inflamatoria (PCR y procalcitonina [PCT]) han sido los más estudiados, su utilidad se limita, por el momento, a complementar las escalas pronósticas en la decisión del ingreso hospitalario y a la valoración de la gravedad del paciente hospitalizado<sup>28,29</sup>. Sin embargo, en un estudio se ha puesto de manifiesto una relación entre la elevación de estos biomarcadores y la etiología de neumonía. De forma general, el mayor ascenso se observó en los casos de hemocultivos positivos para *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* y enterobacterias. Una PCT ≥ 0,36 mg/dl tenía una sensibilidad del 85%, una especificidad del 42% y un valor predictivo negativo del 98% para predecir la positividad de los hemocultivos; y una PCT ≤ 0,5 mg/dl mostraba una sensibilidad del 81-89%, una especificidad del 68%, un valor predictivo positivo (VPP) del 12-22% y un valor predictivo negativo del 97-99% para predecir si la NAC era vírica o atípica frente a bacteriana<sup>30</sup>. El uso de la PCR capilar en la consulta del médico de familia puede ser una herramienta útil para el tratamiento de la NAC en Atención Primaria. Esta técnica nos da valores en 3-5 min y puede ayudar al médico en la decisión de remitir al paciente al hospital si los valores están elevados y la escala CRB65 no es indicativa de ingreso<sup>31</sup>.

Los síntomas y signos tampoco ayudan mucho en el diagnóstico etiológico. Sin embargo, la neumonía neumocócica se ha asociado significativamente en 2 estudios con menos días previos de clínica, más edad, presencia de infiltrados radiológicos, fiebre alta (> 39 °C), esputo hemoptoico y dolor torácico<sup>32,33</sup>. Los antecedentes personales también pueden ayudar en algún caso, como sucede con la asociación entre infección previa por virus influenza y la neumonía por *S. aureus* anteriormente comentada. La neumonía por *M. pneumoniae* se ha relacionado en un estudio, pero no en otros, con pacientes jóvenes y cuadros clínicos más leves, hallándose en sangre cifras de leucocitos y valores de PCR significativamente más bajos<sup>24,34</sup>. La neumonía por *L. pneumophila*, aunque no siempre, ha mostrado en varios estudios prospectivos una asociación significativa positiva con el sexo masculino, el antecedente de alcoholismo y los síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea) y neurológicos (cefalea o confusión), y una asociación negativa con el esputo purulento, el dolor torácico pleurítico y la infección previa de tracto respiratorio superior<sup>35-40</sup>. Varias series han mostrado que en la neumonía por *Coxiella burnetii* los síntomas más comunes son fiebre elevada, tos, cefalea y mialgias, faltando los síntomas respiratorios en la mitad de los casos<sup>41-43</sup>. La neumonía por bacilos gramnegativos se ha relacionado con cuadros clínicos graves, riesgo de aspiración, ingreso hospitalario

previo, tratamiento reciente con antibióticos o corticoides y comorbilidad pulmonar<sup>22,44</sup>.

#### Evaluación del oxígeno arterial (pulsioximetría u oximetría)

La determinación de la oxigenación arterial mediante pulsioximetría u oximetría es importante en la evaluación en el primer nivel asistencial de los pacientes con NAC. Así, algunos de los índices pronóstico, como el *Pneumonia Severity Index* (PSI), incluyen la evaluación con pulsioximetría. En un estudio prospectivo en el que se incluyeron más de 2.000 pacientes con criterios clínicos y radiológicos de NAC, utilizando de forma indistinta ambos procedimientos, particularmente en los casos hospitalizados se ha observado una serie de factores que se asociaron con presentar hipoxemia ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg [oximetría],  $\text{SaO}_2 < 90\%$  [pulsioximetría]): edad  $> 30$  años, taquipnea ( $> 24$  rpm), infiltrados en más de un lóbulo pulmonar, alteración del estado mental, EPOC e insuficiencia cardíaca. Por otro lado, la concordancia entre las 2 pruebas en los pacientes que recibieron ambas técnicas fue moderada<sup>45</sup>.

#### Estudios de imagen

##### Radiografía de tórax

A diferencia de la inespecificidad de las manifestaciones clínicas de la NAC, la radiografía de tórax es de gran utilidad para establecer su diagnóstico, localización y extensión, sus posibles complicaciones, determinar la existencia de enfermedades pulmonares asociadas y otros posibles diagnósticos alternativos, y para evaluar su evolución. En un estudio reciente se comparó la habilidad de 2 radiólogos y un neumólogo en establecer el diagnóstico de neumonía, la presencia de derrame pleural y el número de lóbulos afectados, observándose una buena concordancia entre los 3 observadores<sup>46</sup>. Sin embargo, no permite establecer un diagnóstico etiológico, ya que no hay un patrón radiológico exclusivo para cada microorganismo. En un estudio se ha observado que los infiltrados homogéneos son más frecuentes en las NAC bacterianas, la afección multilobar predomina en las NAC neumocócicas bacteriémicas, hay un mayor deterioro radiológico en la *Legionella* y su resolución es más tardía, y en los casos por *S. aureus* es más común la cavitación y el neumotórax<sup>46–48</sup>.

##### Tomografía computarizada

Los estudios sobre la utilidad de la tomografía computarizada (TC) en el diagnóstico de la NAC son limitados. Un estudio con un número muy reducido de pacientes mostró que en aquellos con síntomas sugestivos de NAC la TC identificó un porcentaje más elevado de imágenes patológicas<sup>49</sup>.

#### Estudios microbiológicos

##### Tinción de Gram y cultivo de esputo

Varios estudios han analizado el rendimiento de la tinción de Gram del esputo en pacientes con NAC en relación con el cultivo de esputo o una combinación de distintos procedimientos diagnósticos, mostrando grandes variaciones en la sensibilidad (15–100%) y especificidad (11–100%), que parecen depender de las características del centro donde se realiza<sup>50–55</sup>. La sensibilidad del cultivo es algo mayor, pero también variable<sup>53</sup>.

La rentabilidad de la tinción de Gram y del cultivo del esputo aumenta cuando se realizan en muestras respiratorias tomadas mediante medios invasivos, llegando a ser positivas en el 60% de los casos e incluso mayor en los pacientes graves. Un aspecto interesante de estos resultados es la influencia que pueden tener en la modificación del tratamiento antibiótico inicial<sup>56,57</sup>. Estos procedimientos también permiten el aislamiento de

*Mycobacterium tuberculosis* en un porcentaje elevado de casos, aunque esta infección puede sospecharse por parámetros clínicos o radiológicos<sup>57</sup>.

##### Hemocultivo

Los hemocultivos en la NAC solo son positivos en un pequeño porcentaje y no siempre condicionan la modificación del tratamiento inicial<sup>55,58–60</sup>. La positividad de los resultados, así como la probabilidad de introducir cambios en el tratamiento dependiendo de los resultados se incrementan con la gravedad medida por el índice PSI<sup>58</sup>. Debido al escaso impacto clínico de los resultados del hemocultivo en pacientes con NAC no seleccionados, parece razonable limitar esta prueba a aquellos casos más graves en los que la probabilidad de mostrar un resultado positivo es superior, así como en los que la probabilidad de obtener un patógeno no cubierto adecuadamente por el tratamiento empírico sea superior<sup>61</sup>.

##### Técnicas de detección directa en la muestra clínica (reacción en cadena de la polimerasa)

El rendimiento diagnóstico de la amplificación de ácidos nucleicos con la reacción en cadena de la polimerasa en muestras de sangre ha sido valorado en un estudio retrospectivo en pacientes con NAC con bacteriemia por *S. pneumoniae* y otros microorganismos. La sensibilidad fue del 57% y la especificidad varió entre el 97 y el 100%<sup>62</sup>. La técnica de reacción en cadena de la polimerasa en muestras respiratorias también se ha aplicado al diagnóstico de la neumonía por *Legionella* con una sensibilidad muy superior a la detección del antígeno en orina. No obstante, la escasa concordancia entre ambos métodos pone en duda la fiabilidad de alguna de ellas<sup>63</sup>.

##### Diagnóstico inmunológico

Los métodos inmunológicos más empleados en el diagnóstico de la NAC son la detección de antígenos y de anticuerpos. La detección del antígeno neumocócico específico se puede hacer en diferentes muestras biológicas y tiene la ventaja con respecto a los métodos clásicos de la tinción de Gram y el cultivo de no alterarse por la administración previa de antibióticos. Diferentes estudios han mostrado una sensibilidad y especificidad con respecto a los métodos microbiológicos estándar (tinción de Gram y cultivo) del 70,4 y del 89,7%, respectivamente<sup>64–68</sup>. Si bien la utilidad diagnóstica de la técnica parece contrastada, los beneficios prácticos que se derivan de su empleo rutinario resultan más controvertidos<sup>69–71</sup>. En el diagnóstico de la NAC por *L. pneumophila* la detección del antígeno urinario para el serotipo 1 tiene una sensibilidad de casi el 80% y una especificidad cercana al 100%<sup>72,73</sup>. Pero el rendimiento de la sensibilidad disminuye progresivamente con el tiempo debido a que la producción de antígeno se reduce a partir de las primeras 2 semanas<sup>72</sup>. En el diagnóstico de la NAC por *M. pneumoniae* se emplea fundamentalmente la determinación de anticuerpos.

En un estudio comparativo con la reacción en cadena de la polimerasa, aunque esta técnica no proporciona un diagnóstico definitivo, la sensibilidad y especificidad de la IgM a partir del sexto día del inicio de los síntomas fue del 35–77% y del 49–100%, respectivamente. Cuando la determinación de la IgM se hizo en los primeros días, la sensibilidad se redujo al 16–42%. La seroconversión (incrementos de al menos 3 veces los valores de IgG) se detectó en el 26–68% de las muestras. La sensibilidad se incrementó en la detección conjunta de IgM e IgG<sup>74</sup>.

La **tabla 5** muestra la clasificación de las recomendaciones y la calidad de la evidencia según el sistema GRADE en referencia al diagnóstico clínico y microbiológico.



**Tabla 5**

Clasificación de las recomendaciones y calidad de la evidencia según el sistema GRADE: diagnóstico clínico y microbiológico

Variable	Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Implicaciones
Signos, síntomas y pruebas de laboratorio	Recomendación consistente.	ECA con limitaciones. EO con limitaciones	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones
Determinar la oxigenación arterial	Calidad evidencia moderada-baja Recomendación consistente.	ECA bien realizados	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones
Radiografía de tórax	Calidad evidencia moderada Recomendación consistente.	ECA bien realizados. EO con limitaciones	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones
Tinción de Gram y cultivo de esputo	Calidad evidencia moderada Recomendación débil.	ECA con limitaciones	Otras opciones pueden ser mejor para algunos pacientes en determinadas circunstancias
Hemocultivos	Calidad evidencia moderada-baja Recomendación débil.	ECA bien realizados. EO con limitaciones	Se puede limitar a pacientes graves
Diagnóstico microbiológico intensivo	Recomendación débil.	EO con limitaciones	Se puede aplicar en pacientes con mala respuesta al tratamiento
Reacción en cadena de la polimerasa	Calidad evidencia moderada-baja Recomendación débil.	EO con limitaciones	Otras opciones pueden ser de igual manera razonables
Diagnóstico inmunológico	Calidad evidencia baja Recomendación débil.	ECA bien realizados. EO con limitaciones	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones
	Calidad evidencia moderada-alta Recomendación consistente.	ECA bien realizados. EO bien realizados	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones

ECA: estudios controlados y aleatorizados; EO: estudios observacionales.

<sup>a</sup> Escaso impacto clínico en pacientes no seleccionados.

### Escalas pronósticas y decisión de ingreso hospitalario

La decisión de hospitalizar o no a un paciente continúa siendo una decisión clínica, la cual depende en gran medida de la experiencia del médico responsable. Esta limitación se intenta subsanar mediante la utilización de diversos índices de gravedad o escalas de pronóstico, cuyo propósito es categorizar a los pacientes en diferentes niveles o grupos de riesgo en función de la probabilidad de fallecer dentro de los 30 días y brindar soporte a la decisión clínica. Los índices más utilizados son el PSI<sup>75</sup> y el CURB-65<sup>76</sup> con sus variantes (CURB y CRB-65)<sup>77,78</sup>.

El índice PSI surgió de 2 cohortes retrospectivas y cuenta con una validación prospectiva que avala su utilización<sup>79,80</sup>. Para calcular el PSI se utilizan 20 variables, entre las que se incluyen edad, sexo, diversas comorbilidades, signos vitales, alteraciones analíticas y hallazgos radiológicos. A cada una de estas variables se le asigna una determinada puntuación y, de acuerdo con la sumatoria de las mismas, se puede clasificar a los pacientes en 5 categorías o clases (I–V) en función de la mortalidad a los 30 días. La mortalidad a los 30 días en el grupo de validación en las categorías I a V fue del 0,1, 0,6, 0,9, 9,3 y del 27%, respectivamente, sin diferencias significativas respecto a las 2 cohortes previas<sup>75</sup>. Así, en las clases I–III se agrupan los pacientes con NAC leve y un riesgo bajo de mortalidad (< 3%), en la clase IV se incluyen pacientes con riesgo intermedio de morir (8–10%), mientras que la clase V la conforman pacientes con elevado riesgo de morir (27–31%). De acuerdo con esta clasificación, se aconseja tratamiento ambulatorio en las clases I y II, excepto que exista hipoxemia. Se recomienda ingreso a unidades de observación de corta estancia en la clase III, e ingreso hospitalario en clases IV y V.

El índice CURB-65<sup>76</sup>, acrónimo de *Confusion, Urea > 44 mg/dl, Respiratory rate > 30 rpm, Blood pressure* (presión arterial sistólica < 90 mmHg o presión arterial diastólica < 60 mmHg) y edad > 65 años, fue desarrollado a partir de los criterios establecidos en un estudio inicial de la BTS en el Reino Unido en el año 1987 (CURB)<sup>77</sup>, y modificado posteriormente con el agregado de la edad. Se ha establecido un punto para cada una de estas variables consideradas y el cálculo de la puntuación se realiza sumando cada variable presente. Esta escala permite clasificar a los pacientes en 3 niveles de riesgo o gravedad: a) bajo: entre 0 y 1 punto, cuya mortalidad es inferior al 2%; b) intermedio: con una puntuación de 2 y una mortalidad inferior al 10%, y c) alto: con una puntuación entre 3 y 5 puntos y una mortalidad del 22%. De acuerdo con esta escala, se recomienda el

ingreso hospitalario cuando la puntuación es superior a 1 punto, especialmente si existen otros factores de gravedad asociados como la hipoxemia o la presencia de infiltrados multilobares en la radiografía de tórax.

Tanto el PSI como el CURB-65 son las escalas más utilizadas y validadas en el momento de evaluar la gravedad de los pacientes con NAC. Ambas escalas han demostrado una capacidad de discriminación similar para predecir el riesgo de muerte a los 30 días<sup>78,81</sup>, y además no se contraponen, por lo que pueden ser utilizadas como sistemas de valoración complementarios, ya que el CURB-65 está desarrollado más para identificar pacientes de alto riesgo, mientras que el PSI está más enfocado a identificar pacientes de bajo riesgo. Así, el PSI puede infravalorar la magnitud de la afectación aguda, especialmente en pacientes jóvenes, los cuales carecen de enfermedades concomitantes, pues esta escala hace recaer mucho peso sobre la edad y las comorbilidades. Además, tampoco valora adecuadamente a los pacientes con EPOC, ya que esta escala no reconoce a esta dolencia como un factor de riesgo. Sin embargo, estudios posteriores observaron una peor evolución en los pacientes con EPOC que sufren NAC<sup>82,83</sup>. Por su parte, el CURB-65 tiene como inconveniente no haber sido validado en mayores de 65 años y no considerar un dato tan importante como es la hipoxemia como un factor de riesgo.

Sin embargo, y reconociendo que cada una de las escalas presenta limitaciones en el momento de clasificar la gravedad de un paciente individual, lo que determina la implementación habitual de una u otra escala es la facilidad en la aplicación clínica diaria, tanto en los servicios de Urgencias como en los centros de atención primaria. Teniendo en mente estas consideraciones, este panel de revisores prefiere la utilización del CURB-65 por ser más simple y fácil de utilizar tanto en el ámbito hospitalario como en el de la atención primaria, donde una variable reducida de esta escala (CRB-65), en la cual se ha eliminado la «urea» de las variables, ha demostrado una excelente discriminación incluso en pacientes mayores de 65 años<sup>78,84</sup>.

Finalmente, este panel de revisión considera que la decisión de hospitalizar a un paciente depende de muchas variables que incluyen no solo la gravedad de la enfermedad aguda, sino también la presencia de enfermedades asociadas, así como otras causas no relacionadas directamente con la enfermedad, como las circunstancias sociales del paciente, la intolerancia a la medicación oral o bien el fracaso terapéutico previo<sup>85,86</sup>. Este panel considera necesario remarcar que se debe realizar de forma precoz la estimación de la SaO<sub>2</sub>, mediante un oxímetro de pulso, como uno

**Tabla 6**

Clasificación de las recomendaciones y calidad de la evidencia según el sistema GRADE: escalas pronósticas y decisión de ingreso hospitalario

Variable	Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Implicaciones
Calcular el PSI en Urgencias para valorar la gravedad	Recomendación consistente. Calidad evidencia moderada	EO bien realizados con defectos importantes	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones
Calcular el CURB-65 en Urgencias para valorar la gravedad	Recomendación consistente. Calidad evidencia moderada	EO bien realizados con defectos importantes	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones

CURB-65: *Confusion*, *Urea* > 44 mg/dl, *Respiratory rate* > 30 rpm; *Blood pressure* (presión arterial sistólica < 90 mmHg o presión arterial diastólica < 60 mmHg) y edad > 65 años; EO: estudios observacionales; PSI: *Pneumonia Severity index*.

Niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) o procalcitonina aconsejarían ingreso hospitalario cuando las escalas PSI o CURB-65 son de bajo riesgo.

de los pilares de la valoración de la gravedad del paciente con NAC tanto a nivel hospitalario como primario, lo cual se ha asociado a una mejor evolución de los pacientes<sup>87</sup>.

La [tabla 6](#) muestra las recomendaciones y la calidad de la evidencia según el sistema GRADE respecto a las escalas pronósticas.

### Criterios de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos

En los pacientes más graves, la indicación de ingreso en una UCI puede variar de forma importante dependiendo de las características de los pacientes, el personal sanitario, los hospitales o los diferentes sistemas sanitarios, por lo que es difícil establecer criterios homogéneos de ingreso en UCI. De hecho, existen variaciones importantes en el porcentaje de pacientes con NAC que requieren ingreso en UCI, oscilando entre el 4 y el 17%<sup>88</sup>. Esta variabilidad depende en gran medida del juicio clínico de los médicos responsables del paciente, pero también de las prácticas de cada hospital y de las posibilidades de vigilancia y atención en áreas de cuidados intermedios o en otras áreas diferentes de la UCI.

Hasta el 30% de los pacientes ingresados en UCI pertenecen a las categorías de bajo riesgo, lo que demuestra que el PSI y el CURB-65 tienen una baja sensibilidad y especificidad para predecir el ingreso en UCI comparado con su poder predictivo de mortalidad en pacientes hospitalizados con NAC<sup>89</sup>. Sería necesario disponer de escalas específicas de predicción de ingreso en UCI. Para abordar este problema existen varias dificultades, que van desde la propia definición de NAC grave<sup>90</sup>, hasta la influencia en la evolución de las comorbilidades y edad de los pacientes, el momento de evaluación de la neumonía o aspectos más metodológicos como el número y tipo de variables incluidas en los modelos predictivos<sup>91</sup>. Sin embargo, tratar de predecir qué paciente requiere monitorización o tratamiento más agresivo tiene utilidad, ya que se ha demostrado que retrasos en el ingreso en UCI de pacientes con NAC que lo precisan se acompañan de un incremento considerable de la mortalidad<sup>92,93</sup>.

Se han propuesto y validado 4 reglas para predecir la adecuación del ingreso en UCI. La primera, desarrollada a partir de las guías de la ATS de 2001<sup>94</sup>, requiere la presencia de al menos 2 de 3 criterios menores (presión sistólica < 90 mmHg, afectación multilobar y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ ) o uno de los criterios mayores al ingreso o durante el seguimiento (necesidad de ventilación mecánica o *shock* séptico con necesidad de vasopresores). Fue validada posteriormente<sup>81</sup>, conociéndose como *Criterios de ATS modificados*. En la revisión posterior de las guías (junto con IDSA)<sup>4</sup> se añadieron más criterios menores ([tabla 7](#)), requiriéndose para sugerir el ingreso en UCI uno de los 2 criterios mayores o 3 criterios menores. Esta regla de IDSA/ATS ha sido validada por distintos grupos tanto desde un aspecto general<sup>95,96</sup>, como específicamente los criterios menores en pacientes sin criterios mayores o contraindicaciones de ingreso en UCI<sup>97,98</sup>. Para predecir el ingreso en UCI, el área bajo la curva de al menos 3 criterios menores es 0,85, para PSI 0,75 y para el CURB-65 0,68 ( $p < 0,05$ ). Por lo tanto, según los autores, los criterios menores, en ausencia de criterios mayores,

son útiles para predecir tanto la mortalidad como para guiar el ingreso en UCI, y en ello se apoya la recomendación de IDSA/ATS. El problema conceptual de estas 2 reglas es que los criterios mayores son absolutamente obvios y no predicen por sí mismos quiénes son los pacientes en riesgo de insuficiencia respiratoria (y quizá necesidad de ventilación mecánica) y/o *shock* o empeoramiento de sus comorbilidades durante el desarrollo de la NAC. Algunos de los criterios menores añadidos (ver pie de [tabla 7](#)) son en realidad reflejo de la respuesta inflamatoria y el estado séptico, como son la hipoglucemia o la acidosis láctica. Trabajos recientes recomiendan que los pacientes que presenten hipoglucemia al ingreso hospitalario deben ser tratados en unidades de monitorización intensiva, ya que hay una asociación significativa con la mortalidad a corto y largo plazo<sup>99,100</sup>. Sin embargo, este factor no ha sido estudiado como parámetro independiente relacionado con la necesidad de ingreso en UCI.

Para solventar este problema se han desarrollado otras reglas validadas. La primera, denominada<sup>101</sup> *Severity Community-Acquired Pneumonia* (SCAP), utiliza 8 variables de forma ponderada y es útil para determinar la mortalidad hospitalaria y/o la necesidad de ventilación mecánica o soporte inotrópico ([tabla 8](#)). La SCAP tiene un mayor poder discriminativo para los resultados adversos que el PSI y el CURB-65, pero las diferencias son pequeñas y de relevancia clínica incierta. La principal utilidad es su capacidad para identificar a los pacientes que precisan vigilancia y tratamiento más agresivo tras su primera evaluación en la puerta de Urgencias del hospital<sup>102</sup>. Más recientemente se ha desarrollado otra escala con el mismo objetivo, aunque sin predecir necesariamente el ingreso en UCI. Esta escala, denominada *SMART-COP*<sup>103</sup> ([tabla 9](#)), clasifica los pacientes, desde riesgo bajo a muy elevado, en 4 categorías según la puntuación obtenida a partir de 8 variables clínicas y analíticas. Estas 2 últimas escalas precisan ser validadas

**Tabla 7**Criterios de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos según las guías de la *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society*

<b>Criterios menores<sup>a</sup></b>
Frecuencia respiratoria > 30/rpm <sup>b</sup>
Índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ <sup>b</sup> ≤ 250
Infiltrados multilobares
Confusión/desorientación
Uremia (valor BUN ≥ 20 mg/dl)
Leucopenia <sup>c</sup> (recuento leucocitario < 4.000 cél/mm <sup>3</sup> )
Trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100.000 cél/mm <sup>3</sup> )
Hipotermia (temperatura central < 36 °C)
Hipotensión con necesidad de administración agresiva de fluidos
<b>Criterios mayores</b>
Necesidad de ventilación mecánica
<i>Shock</i> con necesidad de vasopresores

Fuente: Mandell et al.<sup>4</sup>.

<sup>a</sup> Otros criterios a considerar incluyen: hipoglucemia (en pacientes no diabéticos), síndrome de abstinencia alcohólico agudo, hiponatremia, acidosis metabólica no explicable o una elevación en el valor de lactato, cirrosis y asplenia.

<sup>b</sup> La necesidad de ventilación no invasiva puede sustituir a la frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm o el índice  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ .

<sup>c</sup> Como resultado únicamente de la infección.

**Tabla 8**

Escala Severity Community-Acquired Pneumonia

Variable	Puntos	Criterio
pH < 7,30	13	Mayor
Presión arterial sistólica < 90 mmHg	11	Mayor
Frecuencia respiratoria > 30 rpm	9	Menor
Urea > 30 mg/dl	5	Menor
Confusión	5	Menor
PO <sub>2</sub> < 54 o PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250	6	Menor
Edad ≥ 80 años	5	Menor
Afectación multilobular o bilateral en Rx	5	Menor

Puntos de corte para la gravedad: 0-9 puntos, bajo riesgo; 10-19 puntos, riesgo intermedio; ≥ 20 puntos, riesgo alto.

**Tabla 9**

Escala SMART-COP. Necesidad de ventilación mecánica o tratamiento inotrópico

Variable	Puntos
Presión arterial sistólica < 90 mmHg	2
Afectación multilobular en Rx	1
Albúmina < 3,5 g/dl	1
Frecuencia respiratoria ajustada a la edad	1
Taquicardia > 125 lpm	1
Confusión (nueva aparición)	1
Oxigenación ajustada a la edad	2
pH arterial < 7,35	2

Puntos de corte: 0-2 puntos, bajo riesgo; 3-4 puntos, riesgo moderado; 5-6 puntos, riesgo alto; ≥ 7 puntos: riesgo muy alto.

en diferentes cohortes y ámbitos geográficos y no han demostrado una superioridad con respecto a las escalas descritas previamente<sup>91</sup>. Se han estudiado otras 2 escalas por grupos franceses<sup>104</sup> y españoles<sup>105</sup>, que hasta el presente no han sido validadas por grupos externos.

En pacientes sin razones obvias para ingreso inmediato en UCI desde Urgencias, Renaud et al.<sup>104</sup> identifican 11 características basales (hasta 17 puntos) que se asocian de manera independiente con el ingreso en UCI entre los días primero y tercero desde la admisión en planta de hospitalización. Esta escala permite clasificar a los pacientes en 4 categorías. La frecuencia de ingreso en UCI es del 1,1% en los pacientes con puntuación más baja, y del 27,1% en los de puntuación más alta (mayor de 8 puntos).

De acuerdo con todo ello, se considera que lo importante es identificar los pacientes con fallo respiratorio agudo, sepsis grave o shock séptico o descompensación importante de las comorbilidades y, en este caso, considerar el ingreso en UCI o Unidades de Cuidados Intermedios (grado de recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada [A-2]). Las escalas que predicen el ingreso en UCI deben ser usadas para recomendar la necesidad de tratamiento intensivo más que el destino en una unidad especial, pero la presencia de al menos 2 de los criterios menores, a saber: hipotensión sistólica (< 90 mmHg), fallo respiratorio grave (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250) o afectación radiológica multilobar, o al menos uno de los criterios mayores (necesidad de ventilación mecánica o

requerimiento de vasopresores), indica la gravedad de la neumonía y la necesidad de reconocer mala evolución a fin de evitar el retraso de ingreso en UCI (grado de recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada [A-2]).

Diversos biomarcadores de sepsis (sus niveles iniciales y las variaciones diarias) se han relacionado con el diagnóstico, la etiología y el pronóstico de la NAC, así como para dirigir la duración del tratamiento antibiótico, pero hasta ahora no se han utilizado como criterio de ingreso en UCI. Recientemente, Ramírez et al.<sup>106</sup> han estudiado la relación entre los valores de diversos biomarcadores y la necesidad de ingreso en UCI. Los autores concluyen que, combinado con los criterios de IDSA/ATS, los biomarcadores de inflamación pueden identificar pacientes que requieren el ingreso en UCI, incluyendo aquellos ingresados previamente en planta, y además, evitar el ingreso en UCI de aquellos pacientes solamente con criterios menores y valores de PCT bajos.

La **tabla 10** muestra las recomendaciones y la calidad de la evidencia según el sistema GRADE respecto a los criterios de ingreso en UCI.

### Tratamiento antibiótico empírico y tratamiento antibiótico definitivo

Por el momento, y hasta que no se disponga en la práctica clínica de medios diagnósticos rápidos y con una sensibilidad y especificidad del 100%, el tratamiento inicial de la NAC es empírico en la mayoría de los pacientes. Los resultados de estudios prospectivos aleatorizados que han comparado el tratamiento antimicrobiano empírico con el dirigido basado en los resultados de pruebas rápidas (antígenos urinarios para *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*) no han demostrado diferencias en la evolución de los pacientes<sup>69</sup>. La elección del tratamiento empírico se fundamenta en los microorganismos que causan NAC y en los patrones locales de sensibilidad antibiótica de dichos microorganismos. La decisión del tipo de tratamiento antibiótico depende de la gravedad de la NAC y de los factores de riesgo del paciente<sup>4-6</sup>. La aplicación de escalas pronósticas, como el PSI<sup>75</sup> y el CURB-65<sup>79</sup>, han sistematizado la decisión de ingreso en el hospital y, por lo tanto, un tratamiento empírico basado en el ingreso hospitalario, o no, es totalmente razonable. A efectos prácticos, las recomendaciones para el tratamiento empírico se dividen en 3 categorías: tratamiento ambulatorio, tratamiento en sala de hospitalización y tratamiento para los pacientes que ingresan en una UCI.

#### Tratamiento ambulatorio

En el caso de los pacientes con NAC que no requieren ingreso hospitalario y pueden ser tratados ambulatoriamente, el espectro del tratamiento antimicrobiano debe abarcar las etiologías principales, es decir, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *L. pneumophila*. Conviene tener presente que, en España, las resistencias de *S. pneumoniae* a macrólidos son alrededor de un 25%<sup>107</sup> y existe evidencia clínica de fracasos

**Tabla 10**

Clasificación de las recomendaciones y calidad de la evidencia según el sistema GRADE: criterios de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos

Variable	Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Implicaciones
Utilizar escalas (IDSA/ATS modificada, SCAP o SMART-COP) para recomendar la necesidad de tratamiento intensivo	Consistente. Calidad evidencia moderada	EO bien realizados con defectos importantes	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones
Considerar el ingreso en UCI de pacientes con fallo respiratorio agudo, sepsis grave o shock séptico o descompensación grave de sus comorbilidades	Consistente. Calidad evidencia moderada	EO bien realizados con defectos importantes	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones. Pueden ser condicionantes la edad y la limitación del esfuerzo terapéutico

EO: estudios observacionales; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

terapéuticos cuando la neumonía neumocócica comprobada se trata únicamente con macrólidos<sup>108</sup>. Por otra parte, aunque las resistencias de *S. pneumoniae* han ido disminuyendo con el tiempo y los puntos de corte que definen la CMI se han modificado al alza, es aconsejable administrar dosis elevadas de penicilinas o beta-lactámicos que permitan alcanzar valores séricos de antibióticos que actúen eficazmente en caso de resistencias de nivel intermedio<sup>4-6,107</sup>. Por otra parte, y en relación con *L. pneumophila*, estudios recientes en España<sup>21</sup> demuestran que el porcentaje de este microorganismo en la neumonía no grave es parecido al de la neumonía hospitalizada o la que requiere ingreso en UCI (6%). Debe tenerse en cuenta, además, que en el ámbito de Atención Primaria no suele disponerse de inmediato de la prueba para la detección del antígeno de *L. pneumophila* en orina (cuya sensibilidad global es del 70%) y que los microorganismos atípicos como *M. pneumoniae* son frecuentes en la neumonía leve.

Una de las controversias aún existentes es si puede administrarse un beta-lactámico en monoterapia como amoxicilina, sin asociarlo a un macrólido<sup>109</sup>. En Atención Primaria se aconseja la administración de amoxicilina en dosis elevadas en monoterapia y solo asociar un macrólido cuando puedan existir factores de riesgo para *L. pneumophila*, lo que concuerda con sus recomendaciones recientes. Por otra parte, los estudios clínicos demuestran que la administración de un beta-lactámico más un macrólido o una quinolona sola tienen la misma eficacia clínica<sup>4</sup>. Esta última recomendación es la que prefiere la mayoría de expertos de este panel.

El cefditoren debe considerarse solo si no puede administrarse amoxicilina o quinolonas.

En los pacientes que llegan a los Servicios de Urgencias, con una gravedad moderada-baja (III en el PSI) y que quizá deberían estar en observación durante 24–48 h, un estudio aleatorizado realizado en España demostró la eficacia clínica y la seguridad de levofloxacino en monoterapia en esta población de pacientes con NAC<sup>110</sup>.

#### *Tratamiento en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que precisan ingreso en una sala de hospitalización*

La mayoría de los pacientes ingresados en el hospital cumplen criterios adecuados de hospitalización según las escalas PSI<sup>75</sup> o CURB-65<sup>78</sup>, pero siempre hay un porcentaje de pacientes en los que por diversas razones se ha decidido el ingreso hospitalario cuando podrían haber sido tratados ambulatoriamente. En aras de las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano, se considera que todos los pacientes cumplen teóricamente los criterios de ingreso para este grupo. Asimismo, puede haber pacientes que cumplan criterios de ingreso en UCI y estén hospitalizados en una planta convencional. Dado que en este caso se podrían beneficiar de un tratamiento antibiótico más agresivo, es aconsejable administrar una combinación de antibióticos en lugar de monoterapia.

Los ensayos clínicos efectuados hasta la fecha en este grupo de pacientes no demuestran diferencias en la eficacia clínica al comparar la combinación de un agente beta-lactámico con un macrólido frente a una quinolona en monoterapia<sup>4,107,111</sup>. Sin embargo, los estudios publicados incluyen pocos pacientes de la clase de riesgo V de la escala PSI, que son los que presentan una mayor mortalidad y un mayor porcentaje de falta de respuesta<sup>111</sup>. Por lo tanto, la evidencia científica respecto a la eficacia de un antibiótico beta-lactámico asociado a un macrólido frente a una quinolona es limitada. Así pues, para los pacientes con NAC que ingresan en una sala de hospitalización, el tratamiento empírico recomendable sería el siguiente: a) administración de una quinolona en monoterapia (levofloxacino o moxifloxacino por vía oral o intravenosa), o b) combinación de una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) o amoxicilina-clavulanato con un macrólido.

#### *Tratamiento en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que precisan ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos*

En general, esta población representa un 10% de los pacientes hospitalizados con NAC y, al igual que en el caso anterior, no es infrecuente que algunos sujetos en los que no se requiere tratamiento en la UCI sean ingresados en los servicios de Medicina Intensiva. En cualquier caso, estos pacientes deben ser tratados siguiendo las recomendaciones que atañen a los que verdaderamente requieren ingreso en la UCI. Además, los resultados de estudios retrospectivos y prospectivos<sup>112–114</sup> indican que la administración de una combinación de antibióticos, concretamente un beta-lactámico con un macrólido, disminuye la mortalidad. Las poblaciones estudiadas han sido mayoritariamente pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica, sepsis y shock séptico, de modo que parecería prudente aconsejar prioritariamente la asociación de un beta-lactámico con un macrólido. De hecho, las últimas guías de la BTS ya lo aconsejan así<sup>5</sup>. En un único estudio en pacientes con NAC ingresados en UCI, en el que se ha comparado la eficacia clínica de una quinolona con combinaciones de antibióticos (beta-lactámico y quinolona), no se demostraron diferencias significativas<sup>115</sup>. En dicho estudio, sin embargo, se excluyó a los pacientes con shock séptico.

Por lo tanto, las recomendaciones de tratamiento empírico serían las siguientes: a) administrar preferiblemente un beta-lactámico por vía intravenosa (los recomendados anteriormente) asociado a un macrólido por la misma vía, y b) en caso de imposibilidad de administrar macrólidos se debería optar por la combinación de beta-lactámico más quinolona por vía intravenosa.

*Neumonía por microorganismos que requieren un tratamiento no habitual o pueden ser potencialmente multirresistentes: Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae y Staphylococcus aureus meticilín-sensible y meticilín-resistente: concepto de microorganismos Pseudomonas aeruginosa-Enterobacteriaceae-Staphylococcus aureus*

En estas normativas el panel de expertos ha decidido no incluir el concepto americano de *health care associated pneumonia* (HCAP, «neumonías asociadas al cuidado de la salud») y englobar a todas las NAC en su conjunto, sin hacer distinciones. Sin embargo, en un porcentaje pequeño de pacientes con NAC (tabla 2) esta puede estar causada por *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* o *S. aureus* (PES). Un porcentaje (aún no bien delimitado) de estos microorganismos puede presentar resistencias a los antibióticos con los que se tratan habitualmente: *P. aeruginosa* multirresistente, enterobacterias productoras de beta-lactamasas y *S. aureus* meticilín-resistentes. Un estudio reciente de Aliberti et al.<sup>116</sup> propone la utilización de un score de riesgo para este tipo de microorganismos en la NAC. Este score incluye principalmente las comorbilidades, la hospitalización previa de más de 2 días en los 3 meses previos y el proceder de una institución extrahospitalaria sanitaria (*nursing home*). Este score podría ayudar a sospechar de forma más predictiva los microorganismos PES. La propuesta de Aliberti et al. podría resolver la confusión creada hasta ahora con el concepto «HCAP», pero debe ser validada en otras instituciones y países antes de poder aconsejarla de forma sistematizada.

#### *Sospecha clínica de neumonía adquirida en la comunidad causada por Pseudomonas aeruginosa*

Hasta el momento presente, se recomienda tratar a los pacientes con sospecha de infección por *P. aeruginosa* con la asociación de 2 antibióticos. Recientemente se ha observado que la incidencia de NAC por *P. aeruginosa* es inferior a lo que inicialmente se había creído<sup>3,117</sup>, por el motivo de que buena parte de estas neumonías corresponden a HCAP. Sin embargo, y excluyendo a esta población, aún pueden existir pacientes con



neumonía grave por *P. aeruginosa* en los que, además, la mortalidad está aumentada. En los pacientes con EPOC avanzada (FEV<sub>1</sub> > 30%) o con bronquiectasias generalizadas y que hayan recibido antibióticos de forma repetida en el último año es recomendable el tratamiento antibiótico empírico para cubrir este microorganismo. Además de administrar una combinación de antibióticos, se debe cubrir a *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*. La combinación de un carbapenémico (meropenem o imipenem) o piperacilina/tazobactam con levofloxacino es probablemente la más indicada en la actualidad, aunque existen otras posibilidades. Si se utiliza ceftazidima debe recordarse que no cubre adecuadamente a *S. pneumoniae*. En general, estas recomendaciones sobre *P. aeruginosa* deben restringirse a los pacientes ingresados en la UCI.

#### Neumonía causada por enterobacterias potencialmente resistentes

Tal como se expresa en la [tabla 2](#), un porcentaje reducido de NAC pueden estar causadas por enterobacterias, y de estas, alrededor de un 10% pueden ser productoras de beta-lactamasas y, por lo tanto, resistentes a los beta-lactámicos. En este caso, los carbapenémicos en monoterapia serán el tratamiento de elección (meropenem, imipenem, ertapenem). Dentro del grupo de los carbapenémicos, ertapenem sería una buena elección para el tratamiento empírico, con la ventaja adicional de cobertura para anaerobios que pueden estar implicados en la neumonía de los pacientes muy ancianos.

#### Sospecha clínica de neumonía adquirida en la comunidad causada por *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente

En la actualidad, y muy especialmente en EE.UU., se han venido observando casos de NAC por cepas de *S. aureus* meticilín-resistente que secretan la leucocidina de Pantón-Valentine. En general, estos casos ocurren en pacientes jóvenes y se presentan como formas necrotizantes muy graves. Esta situación es infrecuente en Europa y en España, pero debe ser considerada en alguna ocasión. En estas circunstancias también hay que proporcionar cobertura para *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*, y por ello, la combinación de linezolid o vancomicina con levofloxacino es probablemente la más adecuada.

#### Sospecha clínica de neumonía adquirida en la comunidad causada por microorganismos anaerobios y neumonía aspirativa

En pacientes con boca séptica y/o antecedentes de pérdida de conciencia, el absceso pulmonar o una neumonía necrotizante pueden ser las formas de presentación de la NAC. En el paciente anciano esta situación es bastante frecuente. Los microorganismos anaerobios y/o gramnegativos pueden ser los agentes causales implicados. Los anaerobios y/o gramnegativos también deben considerarse en el caso de la neumonía aspirativa de contenido gástrico. En todas estas situaciones, la recomendación es la administración empírica de amoxicilina a dosis elevadas con ácido clavulánico, ertapenem, clindamicina o moxifloxacino. La elección del antibiótico varía en función de la tolerancia y disponibilidad por vía oral, ya que serán necesarios tratamientos prolongados en el caso de absceso pulmonar y de la neumonía necrotizante. El ertapenem tendría la ventaja adicional de cubrir enterobacterias productoras de beta-lactamasas.

#### Otros aspectos del tratamiento empírico

Con respecto a la administración de la primera dosis de antibiótico en pacientes con NAC, 2 estudios retrospectivos<sup>118,119</sup> sugieren que la primera dosis administrada en las primeras 4 u 8 h de la llegada del paciente a un Servicio de Urgencias disminuye la mortalidad. Estos hallazgos han sido confirmados en un estudio prospectivo de pacientes con NAC y sepsis, habiéndose observado

que la mortalidad disminuía, especialmente en los pacientes con NAC y *shock* séptico<sup>120</sup>. Estos datos han generado bastante controversia, sobre todo en EE.UU., donde la Sociedad de Emergencias Americana ha recomendado que no se monitorice el tiempo transcurrido hasta la administración de la primera dosis de antibiótico<sup>121</sup> como parámetro de calidad. Sin embargo, el *Medicare* americano ha establecido en 6 h el tiempo máximo para administrar la primera dosis de antibióticos en los servicios de Urgencias.

Nuestra recomendación es muy similar a la incluida en la actualización de la BTS<sup>5</sup>, de modo que la primera dosis de antibiótico debe administrarse en Urgencias y antes de que el paciente sea trasladado a una planta de hospitalización. En el caso del paciente ambulatorio visitado por primera vez, se aconseja administrar una primera dosis de antibiótico por vía oral o intramuscular antes de ser remitido al hospital.

En referencia a la duración del tratamiento antibiótico, la pauta estándar es de 5 a 7 días en pacientes ambulatorios y un mínimo de 7 días en pacientes hospitalizados. En las recomendaciones de la IDSA/ATS<sup>4</sup>, las situaciones en las que conviene prolongar el tratamiento son las siguientes: persistencia de fiebre más de 72 h, persistencia de más de un criterio de inestabilidad clínica, cobertura inicial inadecuada y aparición de complicaciones extrapulmonares, como meningitis y endocarditis.

La disminución de los valores de biomarcadores como procalcitonina y proteína C reactiva es útil para acortar la duración del tratamiento antibiótico.

En las [tablas 11 y 12](#) se muestran las pautas de tratamiento y las dosis recomendadas para los apartados principales descritos en esta sección.

En la [tabla 13](#) se reflejan las recomendaciones y la calidad de la evidencia según el sistema GRADE respecto al tratamiento antibiótico empírico de la NAC.

#### Falta de respuesta al tratamiento antibiótico

##### ¿Cuándo se considera que una neumonía adquirida en la comunidad no responde?

La respuesta adecuada al tratamiento supone alcanzar la estabilidad clínica a los 3-4 días tras el tratamiento antibiótico<sup>4</sup>. Una respuesta inadecuada puede dar lugar a distintos cuadros clínicos. La forma más grave cursa con un deterioro clínico, en general en las 72 h iniciales, con grave insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación mecánica y/o la aparición de *shock* séptico<sup>122,123</sup> o requerimiento de UCI<sup>124</sup>. La falta de respuesta puede manifestarse por la persistencia de síntomas y signos de infección sin alcanzar estabilidad clínica<sup>125</sup>, que en promedio es de 3-4 días. Por último, la resolución completa de los infiltrados en la radiografía puede precisar de hasta más de 4 semanas.

Entre un 10 y un 15% de los pacientes hospitalizados<sup>122,123,126</sup> y hasta un 21% de los pacientes ambulatorios<sup>127</sup> pueden desarrollar una NAC que no responde. La respuesta inadecuada depende de factores relacionados con la gravedad inicial, con el microorganismo causal y con las características del huésped.

El estudio de valores séricos de biomarcadores como la PCT y la PCR tanto al inicio como su monitorización al tercer o cuarto día de tratamiento antibiótico, ha mostrado su utilidad para predecir NAC no respondedora. Hay varios estudios prospectivos de cohorte que muestran que el aumento de valores iniciales de PCR (> 210 mg/dl; OR 2,6) constituye un factor de riesgo<sup>28</sup>, mientras que valores bajos (PCR < 100 mg/l; OR 0,21) son protectores<sup>128</sup>. De forma similar, los valores iniciales de PCT < 0,35 ng/ml descartaron la progresión de la NAC con requerimiento posterior en UCI<sup>106</sup>. La monitorización con biomarcadores muestra que la reducción de PCR a los 3-4 días de tratamiento inferior al 40-50% del valor inicial se asocia con NAC no respondedora o de lenta resolución<sup>129,130</sup>. Cuando los valores de

**Tabla 11**

Tratamiento antibiótico empírico de la neumonía adquirida en la comunidad

Tratamiento ambulatorio	Moxifloxacino o levofloxacino: 5 a 7 días Amoxicilina o amoxicilina-clavulánico (7 días) ± macrólidos (azitromicina 3-5 días o claritromicina 7 días) <sup>a</sup> . Cefditoren es una alternativa cuando no pueden administrarse amoxicilina ni quinolonas Todos por vía oral
Tratamiento cuando se precisa ingreso en una sala de hospitalización	Cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) o amoxicilina-clavulánico + macrólido (azitromicina o claritromicina) Moxifloxacino o levofloxacino en monoterapia En todos los casos, inicio del tratamiento por vía intravenosa. El moxifloxacino y el levofloxacino pueden iniciarse por vía oral. Duración del tratamiento: 7-10 días
Tratamiento cuando se precisa ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos	Cefalosporina no antiseudomónica a dosis altas (ceftriaxona 2 g/24 h, cefotaxima 2 g/6-8 h) por vía intravenosa + macrólido (azitromicina 500 mg/día o claritromicina 500 mg/12 h) por vía intravenosa Alternativa: moxifloxacino (400 mg/24 h) vía intravenosa o levofloxacino por vía intravenosa (500 mg/12 h) en vez de macrólidos Duración del tratamiento: 7-14 días
Sospecha de aspiración	Amoxicilina-clavulánico por vía intravenosa (amoxicilina 2 g/8 h) 14 días o moxifloxacino, ertapenem o bien clindamicina
Sospecha de infección por <i>P. aeruginosa</i>	Piperacilina-tazobactam o cefepima <sup>b</sup> o carbapenem (imipenem o meropenem) por vía intravenosa + ciprofloxacino por vía intravenosa (400 mg/8 h) o levofloxacino (500 mg/12 h) O bien + aminoglucósido en lugar de la quinolona: tobramicina por vía intravenosa (6 mg/kg/24 h) o amikacina por vía intravenosa (15 mg/kg/24 h) Duración del tratamiento: 14 días

<sup>a</sup> Los expertos de Atención Primaria no recomiendan añadir macrólidos a los beta-lactámicos en la neumonía adquirida en la comunidad ambulatoria en pacientes jóvenes sin comorbilidades.

<sup>b</sup> No hay manufacturación actual de este antibiótico.

**Tabla 12**

Dosis y vías de administración de antibióticos en la neumonía adquirida en la comunidad

Fármaco	Vía	Dosis
Amikacina	Intravenosa	15 mg/kg/24 h
Amoxicilina-ácido clavulánico	Oral	875/125 mg/8 h
Amoxicilina-ácido clavulánico	Oral	2.000/135 mg/12 h
Amoxicilina-ácido clavulánico	Intravenosa	1.000-2.000/200 mg/8 h
Azitromicina	Oral-intravenosa	500 mg/24 h (3-5 días)
Cefepima	Intravenosa	2 g/8 h
Cefotaxima	Intravenosa	1-2 g/8 h
Ceftriaxona	Intravenosa	1-2 g/24 h
Ciprofloxacino	Oral	500-750 mg/12 h
Ciprofloxacino	Intravenosa	400 mg/8-12 h <sup>a</sup>
Claritromicina	Oral	500 mg/12 h o 1.000 mg/24 h <sup>b</sup>
Claritromicina	Intravenosa	500 mg/12 h
Clindamicina	Oral	300 mg/12 h
Clindamicina	Intravenosa	600 mg/8 h
Ertapenem	Intravenosa	1 g/12-24 h
Imipenem	Intravenosa	1 g/8 h
Levofloxacino	Oral	500 mg/24 h (dosis inicial 1.000 mg)
Levofloxacino	Intravenosa	500 mg/12 h
Linezolid	Oral/intravenosa	600 mg/12 h
Meropenem	Intravenosa	1 g/8 h
Moxifloxacino	Intravenosa y oral	400 mg/24 h
Piperacilina-tazobactam	Intravenosa	4-0,5 g/6-8 h
Tobramicina	Intravenosa	6 mg/kg/24 h

<sup>a</sup> En caso de infección producida por un microorganismo con concentración inhibitoria mínima > 0,5 mg/l es conveniente administrar el antimicrobiano cada 8 h para evitar la selección de mutantes resistentes.

<sup>b</sup> Se pueden administrar 1.000 mg en una sola toma si se utiliza la formulación de liberación prolongada.

PCT y de PCR a las 72 h de tratamiento son iguales o inferiores a 0,3 y 30 mg/dl, respectivamente, con un alto VPP (> 95%), no se producirá progresión<sup>131</sup> o en el día 4 se puede discriminar entre fracaso o respuesta lenta<sup>132</sup>.

### Etiología

Los microorganismos y las etiologías no infecciosas más frecuentes se detallan en la tabla 14, aunque hasta en el 40% de los casos no se encuentra un diagnóstico<sup>133,134</sup>. Las causas infecciosas son más frecuentes en la NAC que no responde en

las primeras 72 h, y puede ser por tratamiento inadecuado inicial, resistencias o microorganismos inusuales. *S. pneumoniae*, *Legionella*, *S. aureus* y *Pseudomonas* siempre son los microorganismos más frecuentemente encontrados en la NAC<sup>129,135</sup>. En ancianos institucionalizados, los más frecuentes fueron *S. aureus* (33%), bacilos entéricos gramnegativos (24%) y *P. aeruginosa* (14%)<sup>136</sup>.

La actuación ante un paciente que no responde incluye una reevaluación completa con estudios microbiológicos y de imagen, así como descartar otros diagnósticos alternativos. La rentabilidad diagnóstica de estudios microbiológicos para obtener muestras invasivas, como cepillo y/o lavado broncoalveolar, y de estudios radiográficos como TC, es alta, entre 40-75%<sup>127</sup>. Los hallazgos de la TC permiten examinar, además del parénquima, la pleura y el mediastino. La morfología de los infiltrados es importante para el enfoque diagnóstico y para indicar el área más idónea de la que obtener las muestras<sup>137</sup>.

La aproximación al diagnóstico completo, o no, dependerá de la gravedad -compromiso respiratorio-, de la aparición de sepsis, de las características del huésped y de la existencia de otros factores que puedan explicar una respuesta lenta (recomendación consistente, calidad de evidencia baja). Así, en ancianos o inmunodeprimidos o microorganismos como *Legionella*, una aproximación conservadora, como control radiográfico con radiografía o TC, es una opción.

### Tratamiento

La recomendación de pautas terapéuticas en la NAC que no responde surge de los microorganismos más frecuentemente encontrados y no hay estudios aleatorizados que lo sustenten. Por ello, se recomienda ampliar el espectro microbiológico de la pauta antibiótica inicial y ajustar posteriormente cuando se reciben los resultados de los estudios microbiológicos (evidencia insuficiente, pero recomendación consistente, calidad de evidencia baja). Las terapias combinadas proporcionan un espectro más amplio: beta-lactámico anti-*Pseudomonas* (cefepime, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam) más fluoroquinolonas y valorar un macrólido (azitromicina o claritromicina) (recomendación consistente, calidad de evidencia baja-moderada). Si es un anciano institucionalizado o si hubo exposición previa a antibióticos o colonización con *S. aureus*, incluir vancomicina o linezolid hasta descartar *S. aureus* meticilín-resistente<sup>136</sup> (recomendación consistente, calidad

**Tabla 13**

Clasificación de las recomendaciones y calidad de la evidencia según el sistema GRADE: tratamiento antibiótico empírico y tratamiento antibiótico definitivo

Variable	Grado recomendación	Nivel de evidencia	Implicaciones
Quinolonas en monoterapia para la NAC no hospitalizada o beta-lactámico + macrólido para la NAC no hospitalizada	Recomendación consistente. Calidad evidencia alta	ECA bien realizados	Se puede aplicar a la mayoría de pacientes en la mayoría de las ocasiones
Beta-lactámico en monoterapia en pacientes jóvenes sin comorbilidades	Recomendación consistente. Calidad evidencia baja	Un solo ECA bien realizado	Otras opciones pueden ser mejor para algunos pacientes en determinadas circunstancias
Quinolonas en monoterapia para la NAC hospitalizada	Recomendación consistente. Calidad evidencia alta	ECA bien realizados	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones
Beta-lactámico + macrólido para la NAC hospitalizada	Recomendación consistente. Calidad evidencia alta	ECA bien realizados	Se puede aplicar a la mayoría de pacientes en la mayoría de las ocasiones
Beta-lactámico + quinolona para la NAC grave	Recomendación consistente. Calidad evidencia baja	ECA con limitaciones	Puede cambiar cuando se disponga de una evidencia mejor
Beta-lactámico + macrólido para la NAC grave	Recomendación consistente. Calidad evidencia baja	EO bien realizado con efectos importantes	Puede cambiar cuando se disponga de una evidencia mejor
Cobertura antiseudomónica en pacientes de riesgo con NAC grave	Consistente. Calidad evidencia baja	EO bien realizado con efectos importantes	Puede cambiar cuando se disponga de una evidencia mejor

ECA: estudios controlados y aleatorizados; EO: estudios observacionales; NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

**Tabla 14**

Microorganismos y etiologías infecciosas y no infecciosas más frecuentes en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que no responden al tratamiento inicial

<b>Infecciosas</b>
Microorganismos resistentes
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
Microorganismos infrecuentes
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobios
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Nocardia</i> spp
Hongos
<i>Pneumocystis jirovecii</i>
Hantavirus
<b>No infecciosas</b>
Neoplasia
Hemorragia pulmonar
Edema pulmonar
Eosinofilia pulmonar
Distrés respiratorio del adulto
Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa
Vasculitis

de evidencia baja). En pacientes con EPOC grave, inmunodeprimidos y/o toma de corticoides sistémicos como factores de riesgo de *Aspergillus* spp., iniciar tratamiento antifúngico hasta descartarse este microorganismo (recomendación consistente, calidad de evidencia baja).

La tabla 15 muestra las recomendaciones y la calidad de la evidencia según el sistema GRADE respecto a la falta de respuesta al tratamiento antibiótico.

**Tabla 15**

Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas ante la falta de respuesta al tratamiento antibiótico

Variable	Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Implicaciones
Realizar una reevaluación diagnóstica ante falta de respuesta	Recomendación consistente. Calidad evidencia moderada	EO con efectos importantes	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones
Practicar estudios microbiológicos con muestras respiratorias invasivas	Recomendación consistente. Calidad evidencia moderada	EO con efectos importantes limitaciones	Otras opciones pueden ser mejor en determinadas circunstancias
Estudios de valores de biomarcadores para evaluar falta de respuesta	Recomendación débil. Calidad evidencia moderada	EO con efectos importantes	Otras opciones pueden ser razonables
Solicitar estudios de imagen para diagnóstico de falta de respuesta	Recomendación consistente. Calidad evidencia moderada	EO con evidencias indirectas	Otras opciones pueden ser mejor en determinadas circunstancias
Proceder a indicar un cambio empírico de tratamiento antibiótico	Recomendación consistente. Calidad evidencia baja	EO con evidencias indirectas	Se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las ocasiones

EO: estudios observacionales.

## Vacunaciones en la prevención de la neumonía adquirida en la comunidad

Las medidas preventivas son más beneficiosas cuando se dirigen a evitar situaciones graves y frecuentes. No es de extrañar, pues, que frente a la NAC los mayores esfuerzos se destinen a luchar contra la infección neumocócica, el patógeno más frecuente, y la gripe, responsable de infecciones respiratorias potencialmente graves, incluyendo la neumonía, y facilitadora de infecciones por otros microorganismos más agresivos.

### Vacuna antineumocócica

Como sabemos, el objetivo primordial de cualquier pauta de tratamiento antibiótico en pacientes con NAC es una cobertura exquisita de la infección por *S. pneumoniae*. A pesar de ello, la neumonía neumocócica sigue constituyendo una enfermedad frecuente y mortal en una proporción demasiado elevada de casos, y puede causar empiema o derrame pleural complicado, bacteriemia u otras complicaciones a distancia tales como meningitis o endocarditis, todas ellas asociadas a una mayor morbilidad. La aparición de cepas cada vez más resistentes, o al menos con sensibilidad reducida a los antibióticos habituales, refuerza el interés que podamos tener en prevenir su aparición. Para ello disponemos en la actualidad de 2 tipos de vacunas frente al neumococo: la vacuna polisacárida y la vacuna conjugada.

Cronológicamente, la primera en aparecer fue la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente, la cual ha sido utilizada con mayor o menor difusión desde hace unas 2 décadas en población adulta considerada altamente susceptible de adquirir infección neumocócica. Se elabora a partir de los polisacáridos



purificados presentes en la cápsula de 23 de los serotipos más frecuentes causantes de infección neumocócica comunitaria. No obstante, la controversia relativa a su eficacia real sigue estando presente en la literatura médica. Estudios clínicos prospectivos y aleatorizados han concluido que la vacuna polisacárida no es eficaz en reducir la incidencia de NAC<sup>138</sup>. Por el contrario, numerosos estudios clínicos observacionales han constatado la utilidad de la vacuna en disminuir la gravedad de la neumonía neumocócica en adultos inmunocompetentes; así, comporta una menor incidencia de neumonía neumocócica invasiva, fundamentalmente bacteriemia, y probablemente una menor mortalidad<sup>138-141</sup>.

En la actualidad, esta vacuna está recomendada para todas las personas adultas a partir de los 65 años, y para personas más jóvenes cuando se cumplen aquellas circunstancias que suponen un aumento en el riesgo de sufrir dicha enfermedad, tales como enfermedades cardíacas o respiratorias crónicas, incluyendo el asma, hepatopatías crónicas, diabetes mellitus, alcoholismo, tabaquismo y portadores de fístula de líquido cefalorraquídeo. También se recomienda para personas en riesgo de sufrir un cuadro clínico más grave, considerándose en este capítulo los pacientes con esplenectomía funcional o anatómica, anemia de células falciformes o cualquier tipo de inmunodepresión (infección por el VIH, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, neoplasia diseminada, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico), así como la producida por tratamientos con inmunodepresores, incluyendo corticoides, y los receptores de trasplantes de órgano sólido o médula ósea. La administración de la vacuna es segura y no comporta mayores inconvenientes que la reacción local que se presenta en el punto de administración y se manifiesta por dolor, eritema o induración, o raramente fiebre o síntomas sistémicos, que no suelen persistir más de 48 h<sup>142</sup>.

Sin embargo, esta vacuna, además de no reducir la incidencia global de la enfermedad, como ya hemos mencionado, presenta otros inconvenientes relevantes. Así, por una parte, los niveles de anticuerpos disminuyen progresivamente tras la vacunación hasta alcanzar los valores prevacunales tras un periodo de 3 a 10 años. Por ello, la revacunación, que no suele comportar mayores efectos secundarios que la administración de la primera dosis, se aconseja para todas las personas vacunadas antes de los 65 años, particularmente para aquellas que tienen un alto riesgo de enfermedad grave. Por otra parte, cabe destacar que precisamente las poblaciones de mayor riesgo, particularmente los niños menores de 2 años, las personas ancianas y los pacientes inmunodeprimidos presentan una pobre respuesta inmunitaria, resultando clínicamente ineficaz la vacuna. En estos casos, particularmente en la población pediátrica, se ha venido aplicando, desde hace alrededor de una década, la vacuna conjugada heptavalente, que incluye los polisacáridos correspondientes a los serotipos de neumococo más frecuentes. Esta vacuna, al ser conjugada, es altamente inmunogénica ya que produce una respuesta inmune asociada a los linfocitos T, independiente de la respuesta humoral, comprometida en lactantes y personas con inmunodepresión, y es además de larga duración, ya que produce memoria inmunológica, lo que la diferencia completamente de la vacuna polisacárida anteriormente descrita.

La formulación inicial, que se ha utilizado hasta 2010, contenía siete serotipos (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) que abarcaban alrededor del 80% de las infecciones neumocócicas. Ha resultado extraordinariamente eficaz en la edad pediátrica, reduciendo de forma significativa la incidencia de neumonía y otras infecciones neumocócicas, así como los episodios de enfermedad neumocócica invasiva<sup>143</sup>. Además, se ha reportado una reducción en la incidencia de infección neumocócica también en los adultos no vacunados, relativa a las infecciones neumocócicas causadas por los serotipos incluidos en la vacuna conjugada heptavalente<sup>144</sup>. La eliminación de los portadores, mayoritariamente niños pequeños,

reduciría el riesgo de transmisión de la enfermedad y justificaría este hallazgo relativamente inesperado.

Administrada a la población adulta, la vacuna conjugada induce a una mayor respuesta inmune que la vacuna polisacárida, augurándole un futuro prometedor también en esta población<sup>145</sup>.

No cabe duda de que la cobertura de solo siete serotipos suponía una limitación obvia a la eficacia clínica de la vacuna conjugada, aunque se haya sugerido que otros serotipos inmunológicamente emparentados puedan beneficiarse también, al menos parcialmente, de la respuesta a la vacuna. Además, diferencias regionales pueden comportar que algunos serotipos incluidos en la vacuna no sean tan prevalentes y conducir a menores beneficios en dichas áreas geográficas.

La comercialización de vacunas conjugadas eficaces frente a un mayor número de serotipos (como la vacuna 10-valente en 2009 o la vacuna 13-valente en 2010, que añaden los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A a los siete contenidos en su predecesora, la vacuna heptavalente) aportará seguramente importantes beneficios clínicos. Estudios recientes de la efectividad de la vacuna 13-valente, a menos de dos años de su comercialización, indican una disminución de aproximadamente el 50% en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 2 años<sup>146,147</sup>.

El uso de la vacuna conjugada 13-valente en la población adulta, ya autorizado por la EMA en octubre de 2011, y en nuestro país en julio de 2012, para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva en adultos de 50 o más años de edad, permitirá evaluar su impacto en los próximos años.

La Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene (SEMPSPH), en sus recomendaciones de vacunación antineumocócica en el adulto por indicación médica recientemente publicadas, recomienda el uso preferencial de la vacuna conjugada 13-valente (1 dosis) en todas las personas pertenecientes a grupos de riesgo independientemente de su estado de vacunación previo con la vacuna polisacárida. Entre los grupos considerados de riesgo, se incluyen las inmunodeficiencias primarias y secundarias, las fístulas de líquido cefalorraquídeo, los implantes cocleares y la cirrosis, así como condiciones médicas subyacentes (como las enfermedades crónicas respiratorias, incluidas el asma, cardíacas y hepáticas, la diabetes mellitus, enfermedades hereditarias, el tabaquismo, el alcoholismo crónico y otras indicaciones como el antecedente de enfermedad neumocócica invasiva)<sup>148</sup>.

Según el ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) de EEUU, la vacuna conjugada 13-valente está indicada en todos los niños desde los 2 meses a los 5 años de edad y de riesgo hasta los 18 años<sup>149</sup>, así como en adultos a partir de los 19 años con inmunocompromiso, asplenia anatómica o funcional, fístulas de líquido cefalorraquídeo e implantes cocleares<sup>150</sup>.

### Vacuna antigripal

Durante los últimos años han coincidido en nuestro país 2 cepas del virus influenza: la cepa H3N2, habitual en nuestro medio y responsable de la práctica totalidad de casos en el invierno de 2012, con la más recientemente introducida nueva cepa

**Tabla 16**

Recomendaciones para la administración de la vacuna antigripal en la población adulta

<p>Todos los adultos, especialmente personas con enfermedades crónicas, pacientes inmunocomprometidos, ancianos, particularmente si residen en asilos o instituciones cerradas, personal sanitario y mujeres embarazadas</p> <p>La vacuna elaborada con virus vivos atenuados está indicada solo para adultos sanos de edad inferior a 50 años, excluyendo a las embarazadas</p>
--

Adaptada de las recomendaciones de los Centers for Disease Control americanos.

**Tabla 17**

Clasificación de las recomendaciones y calidad de la evidencia según el sistema GRADE: vacunaciones en la prevención de la neumonía adquirida en la comunidad

Variable	Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Implicaciones
Vacunación antineumocócica para los individuos incluidos en los grupos de riesgo	Recomendación consistente. Calidad evidencia moderada	EO bien realizados	Aplicar a los pacientes en grupos de riesgo
Vacunación antigripal a toda la población, particularmente para los individuos incluidos en los grupos de riesgo	Recomendación débil. Calidad evidencia baja	EO con limitaciones	Se puede aplicar en la mayoría de las ocasiones
Abandono del tabaquismo para todos los individuos fumadores	Recomendación consistente. Calidad evidencia moderada	EO bien realizados	Se puede aplicar en la mayoría de las ocasiones

EO: estudios observacionales.

H1N1, responsable de las epidemias acaecidas en el período otoño-invierno de 2009-2010. La reciente epidemia causada por el nuevo virus influenza H1N1 comportó un gran impacto mediático y puso el tema de la vacunación antigripal de plena actualidad. Hasta esa fecha, la vacuna estaba recomendada para personal sanitario, personas mayores y pacientes con enfermedades crónicas. La aparición de numerosos casos graves entre personas no incluidas en estos subgrupos poblacionales ha ampliado las recomendaciones, aconsejándose actualmente la vacunación de toda la población, cuando no existan contraindicaciones, si bien las personas con enfermedades crónicas, los pacientes inmunocomprometidos, los ancianos, particularmente si residen en asilos o instituciones cerradas, y las mujeres embarazadas serán las poblaciones donde la vacunación resultaría más adecuada. Las personas con obesidad mórbida constituyen también un subgrupo de población con un peor pronóstico tras la infección por el virus influenza, en los cuales la vacunación podría ser más beneficiosa<sup>151</sup>. Dado que existe un período de latencia de más de 2 semanas entre la administración de la vacuna y la elaboración de una respuesta inmunitaria eficaz, la quimioprofilaxis con antivirales será más adecuada para los contactos de riesgo y los convivientes de pacientes que sufren la enfermedad.

Existen 2 tipos de vacuna antigripal de eficacia parecida: la vacuna inactivada, elaborada con virus no viables, que se administra por vía intramuscular y se recomienda para la mayor parte de la población, y la vacuna atenuada, fabricada con virus vivos atenuados, capaces de replicarse y diseminarse, que se administra por vía intranasal, pero está contraindicada, lógicamente, en mujeres embarazadas y en pacientes inmunodeprimidos. Ambos tipos de vacunas son seguras y no suelen ocasionar más que un cuadro seudogripal autolimitado, particularmente cuando se utiliza la vacunación con virus atenuado, manifestando fiebre, cefalea, artromialgias y síntomas respiratorios de vías altas. Sin embargo, la incertidumbre sobre mayores riesgos potenciales, en especial tras la rápida elaboración de la vacuna frente al nuevo virus H1N1, limitó su difusión y provocó un enorme debate. El riesgo de síndrome de Guillain-Barré tras la vacunación parece ser real, pero muy poco frecuente, superando los beneficios obtenidos a los riesgos potenciales<sup>152</sup>.

El virus influenza es causa directa de algunos casos de NAC, como claramente ha demostrado la reciente pandemia provocada por el virus influenza H1N1. Por otra parte, el virus puede actuar como facilitador de la infección pulmonar causada por otros microorganismos, fundamentalmente *S. pneumoniae* o *S. aureus*. Ciertamente, la vacuna antigripal previene la infección por el virus influenza con una eficacia que oscila entre el 70-90%, evitando por tanto la mayor parte de los casos de neumonía causados directamente por el propio virus<sup>153</sup>. Sin embargo, los beneficios de la vacuna antigripal en la prevención global de la NAC resultan mucho más controvertidos<sup>154–157</sup>. Algunos estudios sugieren que podría reducir la mortalidad y mejorar el pronóstico en pacientes con NAC.

Las recomendaciones actuales sobre la vacunación antigripal se muestran en la [tabla 16](#).

### Otras medidas preventivas

Existe una estrecha correlación entre el hábito tabáquico y la NAC, aumentando tanto la incidencia como la gravedad de la misma<sup>158–160</sup>. Atendiendo a esta circunstancia, se recomienda la vacunación antineumocócica a toda la población fumadora. Sin duda, resultaría una medida mucho más eficaz el abandono del hábito tabáquico, objetivo que debería ser prioritario.

Finalmente, el reciente resurgimiento de la tos ferina, particularmente en lactantes y adultos, hace que en este momento se estén replanteando los esquemas actuales de vacunación contra esta enfermedad<sup>161</sup>. El impacto que pueda tener esta medida sobre la NAC es desconocido.

En la [tabla 17](#) se muestran las recomendaciones y la calidad de la evidencia según el sistema GRADE respecto a las vacunaciones en la prevención de la NAC.

### Financiación

Los laboratorios farmacéuticos Bayer, Brahms, Boehringer, Esteve, GSK, Lilly, MSD, Pfizer, Tedec Meijy y Uriach han patrocinado la elaboración de la Guía Multidisciplinar para el Manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no haber recibido soporte económico por parte de los laboratorios farmacéuticos patrocinadores que han financiado la elaboración de esta Guía.

### Anexo 1. Grupo de la Guía Multidisciplinar para el Manejo de la Neumonía Adquirida en la Comunidad

Antoni Torres y Rosario Menéndez, de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR-CIBERES); José Barberán y Miquel Falguera, de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI); Mario Bárcena y Fernando Gómez, de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG); José L. Cañada y José A. Quintano, de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN); José M. Cots y Jesús Molina, de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC); José A. García-Rodríguez y José Mensa, de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ); Juan González del Castillo y Agustín Julián, de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES); Francesc Gudiol y Ferrán Segura, de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); Karlos Naberán, del Grupo de Respiratorio en Atención Primaria (GRAP), y Pedro Olaechea y Alejandro Rodríguez, de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).

### Bibliografía

1. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67:71–9.

2. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008;299:2294–303.
3. Dambraza PG, Torres A, Vallés X, Mensa J, Marcos MA, Peñarroja G, et al. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *Eur Respir J*. 2008;32:892–901.
4. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl. 2:S27–72.
5. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64 Suppl. 3:iii1–55.
6. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Leven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—summary. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17 Suppl 6:1–24.
7. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, de Castro FR, et al. [Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR)]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:543–58.
8. Rodríguez LA, Ruigómez A, Walander MA, Johansson S. Acid-suppressive drugs and community-acquired pneumonia. *Epidemiology*. 2009;20:800–6.
9. Welte T, Kohnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30:127–35.
10. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol*. 1993;137:977–88.
11. Almirall J, Morato I, Riera F, Verdager A, Priu R, Coll P, et al. Incidence of community-acquired pneumonia and Chlamydia pneumoniae infection: a prospective multicentre study. *Eur Respir J*. 1993;6:14–8.
12. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodríguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gómez-Bertomeu F, EPIVAC Study Group. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir Med*. 2009;103:309–16.
13. Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, de Diego C, Arijia V, Maxenchs M, Grive M, et al. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study. *BMC Public Health*. 2008;8:222.
14. Niederman MS. Community-acquired pneumonia: the US perspective. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30:179–88.
15. Chacón García A, Ruigómez A, García Rodríguez LA. Incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en la cohorte poblacional de la base de datos en atención primaria (BIFAP). *Aten Primaria*. 2010;42:543–51.
16. Jick SS, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, García Rodríguez LA, Ruigómez A, Meier CR, et al. Validity of the general practice research database. *Pharmaco-therapy*. 2003;23:686–9.
17. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, Bellingan G, Ayres G. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2006;10 Suppl 2:S1.
18. Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzky J, Bischoff H, et al. Mew perspectives on community-acquired pneumonia in 388406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009;64:1062–9.
19. Totter CL, Stuart JM, George R, Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:727–33.
20. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1617–24.
21. Cillóniz C, Ewing S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrús A, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax*. 2011;66:340–6.
22. Falguera M, Carratalà J, Ruiz-Gonzalez A, García-Vidal C, Gazquez I, Dorca J, et al. Risk factors and outcome of community-acquired pneumonia due to Gram-negative bacilli. *Respirology*. 2009;14:105–11.
23. Kallen AJ, Brunkard J, Moore Z, Budge P, Arnold KE, Fosheim G, et al. Staphylococcus aureus community-acquired pneumonia during the 2006 to 2007 influenza season. *Ann Emerg Med*. 2009;53:358–65.
24. Von Baum H, Welte T, Marre R, Suttorp N, Lück C, Ewig S. Mycoplasma pneumoniae pneumonia revisited within the German Competence Network for community-acquired pneumonia (CAPNETZ). *BMC Infect Dis*. 2009;9:62.
25. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996–1997 to 2006–2007). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:2953–9.
26. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 2003;138:109–18.
27. O'Brien Sr WT, Rohweder DA, Lattin Jr GE, Thornton JA, Dutton JP, Ebert-Long DL, et al. Clinical indicators of radiographic findings in patients with suspected community-acquired pneumonia: who needs a chest x-ray? *J Am Coll Radiol*. 2006;3:703–6.
28. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, Marcos MA, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax*. 2008;63:447–52.
29. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2008;52:48–58.
30. Menéndez R, Sahuquillo Arce JM, Reyes S, Martínez R, Polverino E, Cillóniz C, et al. Cytokine activation patterns and biomarkers are influenced by microorganisms in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2012;141:1537–45.
31. Steurer J, Held U, Spaar A, Bausch B, Zoller M, Hunziker R, et al. A decision aid to rule out pneumonia and reduce unnecessary prescriptions of antibiotics in primary care patients with cough and fever. *BMC Med*. 2011;9:56.
32. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BD, Connolly CK. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. *Thorax*. 1989;44:1031–5.
33. Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Chest*. 1994;105:1487–95.
34. Marrie TJ. Mycoplasma pneumoniae pneumonia requiring hospitalization, with emphasis on infection in the elderly. *Arch Intern Med*. 1993;153:488–94.
35. Helms CM, Wintermeyer LA, Zeitler RR, Larew RE, Massanari RM, Hall NH, et al. An outbreak of community-acquired Legionnaires' disease pneumonia. *Am J Public Health*. 1984;74:835–6.
36. Granados A, Podzamczak D, Gudiol F, Manresa F. Pneumonia due to Legionella pneumophila and pneumococcal pneumonia: similarities and differences on presentation. *Eur Respir J*. 1989;2:130–4.
37. Lieberman D, Porath A, Schlaeffer F, Lieberman D, Boldur I. Legionella species community-acquired pneumonia. A review of 56 hospitalized adult patients. *Chest*. 1996;109:1243–9.
38. Falcó V, Fernández de Sevilla T, Alegre J, Ferrer A, Martínez Vázquez JM. Legionella pneumophila. A cause of severe community-acquired pneumonia. *Chest*. 1991;100:1007–11.
39. Sopena N, Sabriá-Leal M, Pedro-Botet ML, Padilla E, Domínguez J, Morera J, et al. Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest*. 1998;113:1195–200.
40. Fernández-Sabé N, Rosón B, Carratalà J, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Clinical diagnosis of Legionella pneumonia revisited: evaluation of the Community-Based Pneumonia Incidence Study Group scoring system. *Clin Infect Dis*. 2003;37:483–9.
41. Caron F, Meurice JC, Ingrand P, Bourgoin A, Masson P, Roblot P, et al. Acute Q fever pneumonia: a review of 80 hospitalized patients. *Chest*. 1998;114:808–13.
42. Sobradillo V, Ansola P, Baranda F, Corral C. Q fever pneumonia: a review of 164 community-acquired cases in the Basque country. *Eur Respir J*. 1989;2:263–6.
43. Lieberman D, Lieberman D, Boldur I, Manor E, Hoffman S, Schlaeffer F, et al. Q-fever pneumonia in the Negev region of Israel: a review of 20 patients hospitalised over a period of one year. *J Infect*. 1995;30:135–40.
44. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, González J, Niederman MS, et al. Community-acquired pneumonia due to Gram-negative bacteria and Pseudomonas aeruginosa. *Arch Intern Med*. 2002;162:1849–58.
45. Levin KP, Hanusa BH, Rotondi A, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, et al. Arterial blood gas and pulse oximetry in initial management of patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med*. 2001;16:590–8.
46. Boersma WG, Daniels JM, Löwenberg A, Boeve WJ, van de Jagt EJ. Reliability of radiographic findings and the relation to etiologic agents in community-acquired pneumonia. *Respir Med*. 2006;100:926–32.
47. MacFarlane JT, Miller AC, Roderick Smith WH, Morris AH, Rose DH. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia and psittacosis. *Thorax*. 1984;39:28–33.
48. MacFarlane J, Rose D. Radiographic features of staphylococcal pneumonia in adults and children. *Thorax*. 1996;51:539–40.
49. Syrjala H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lahde S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1998;27:358–63.
50. Reed WW, Byrd GS, Gates Jr RH, Howard RS, Weaver MJ. Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. *West J Med*. 1996;165:197–204.
51. García-Vázquez E, Marcos MA, Mensa J, de Roux A, Puig J, Font C, et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch Intern Med*. 2004;164:1807–11.
52. Miyashita N, Shimizu H, Ouchi K, Kawasaki K, Kawai Y, Obase Y, et al. Assessment of the usefulness of sputum Gram stain and culture for diagnosis of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Med Sci Monit*. 2008;14:CR171–6.
53. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopio examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2004;39:165–9.
54. Anevlavis S, Petroglou N, Tzavaras A, Maltezos E, Pneumatikos I, Froudarakis M, et al. A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia. *J Infect*. 2009;59:83–9.
55. Theerthakari R, el-Halees W, Ismail M, Solis RA, Khan MA. Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. *Chest*. 2001;119:181–4.
56. Van der Eerden MM, Vlaspoolder F, de Graaff CS, Groot T, Jansen HM, Boersma WG. Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low- and

- high-risk patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:241–9.
57. Manali E, Papadopoulos A, Tsiodras S, Polychronopoulos V, Giamarellou H, Kanellakopoulou K. The impact on community-acquired pneumonia empirical therapy of diagnostic bronchoscopic techniques. *Scand J Infect Dis*. 2008;40:286–92.
  58. Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med*. 2001;95:78–82.
  59. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Dickinson G, Ackroyd-Stolarz S. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest*. 2003;123:1142–50.
  60. Afshar N, Tabas J, Afshar K, Silbergleit R. Blood cultures for community-acquired pneumonia: are they worthy of two quality measures? A systematic review. *J Hosp Med*. 2009;4:112–23.
  61. Falguera M, Trujillano J, Caro S, Menéndez R, Carratalà J, Ruiz-González A, et al. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2009;49:409–16.
  62. Sheppard CL, Harrison TG, Kearns AM, Guiver M, Creek M, Evans S, et al. Diagnosis of invasive pneumococcal infection by PCR amplification of *Streptococcus pneumoniae* genomic fragments in blood: a multi-centre comparative study. *Commun Dis Public Health*. 2003;6:221–7.
  63. Von Baum H, Ewig S, Marre R, Suttrop N, Gonschior S, Welte T, et al. Community-acquired Legionella pneumonia: new insights from the German competence network for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1356–64.
  64. Gutiérrez F, Masiá M, Rodríguez JC, Ayelo A, Soldán B, Cebrián L, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis*. 2003;36:286–92.
  65. Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Tojo Y, Tachibana H, Jinnai M. A 3-year prospective study of a urinary antigen-detection test for *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia: utility and clinical impact on the reported etiology. *J Infect Chemother*. 2004;10:359–63.
  66. Marcos MA, Jiménez de Anta MT, de la Bellacasa JP, González J, Martínez E, García E, et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J*. 2003;21:209–14.
  67. Dominguez J, Gali N, Blanco S, Pedrosa P, Prat C, Matas L, et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest*. 2001;119:243–9.
  68. Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, Karalus NC, Town GI, Mirrett S, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2001;39:3495–8.
  69. Falguera M, Ruiz-González A, Schoenenberger JA, Touzón C, Gázquez I, Galindo C, et al. Prospective, randomized study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the antigen urine results on hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2010;65:101–6.
  70. Sordé R, Falcó V, Lowak M, Domingo E, Ferrer A, Burgos J, et al. Current and potential usefulness of pneumococcal urinary antigen detection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia to guide antimicrobial therapy. *Arch Intern Med*. 2011;171:166–72.
  71. Oka H, Ueda A, Watanuki Y, Tsukiji J, Kuroda H, Akashi H, et al. The efficacy of high-dose penicillin for community-acquired pneumonia diagnosed by pneumococcal urine antigen test. *J Infect Chemother*. 2009;15:108–12.
  72. Birtles RJ, Harrison TG, Samuel D, Taylor AG. Evaluation of urinary antigen ELISA for diagnosing *Legionella pneumophila* serogroup 1 infection. *J Clin Pathol*. 1990;43:685–90.
  73. Helbig JH, Uldum SA, Lück PC, Harrison TG. Detection of *Legionella pneumophila* antigen in urine samples by the BinaxNOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax *Legionella* Urinary Enzyme Immunoassay (EIA) and Biotest *Legionella* Urin Antigen EIA. *J Med Microbiol*. 2001;50:509–16.
  74. Beersma MF, Dirven K, van Dam AP, Templeton KE, Claas EC, Goossens H. Evaluation of 12 commercial tests and the complement fixation test for *Mycoplasma pneumoniae*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies, with PCR used as the “gold standard”. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2277–85.
  75. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243–50.
  76. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, Leinonen M, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax*. 2001;56:296–301.
  77. British Thoracic Society Research Committee. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982–1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors, and outcome. *Q J Med*. 1987;62:195–220.
  78. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Areitio I, Gorordo I, Egurola M, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27:151–7.
  79. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377–82.
  80. Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Thorax*. 2000;55:219–23.
  81. Ewig S, de Roux A, Bauer T, García E, Mensa J, Niederman M, et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2004;59:421–7.
  82. Rello J, Rodríguez A, Torres A, Roig J, Sole-Violan J, Garnacho-Montero. et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27:1210–6.
  83. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;28:346–51.
  84. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodríguez-Blanco T. Utilidad de la escala CRB-65 en la evaluación pronóstica de los pacientes mayores de 65 años con neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2010;19:97–102.
  85. Arnold FW, Ramírez JA, McDonald LC, Xia EL, España PP, Capelastegui A, et al. Hospitalization for community-acquired pneumonia: the pneumonia severity index versus clinical judgment. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2003;124:121–4.
  86. España PP, Capelastegui A, Quintana JM, Soto A, Gorordo I, García-Urbaneja M, et al. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2003;21:695–701.
  87. Blot SI, Rodríguez A, Solé-Violán J, Blanquer J, Almira J, Rello J, et al. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2007;35:2509–14.
  88. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2005;118:384–92.
  89. Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Choudhury G, Short PM, et al. Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011;37:1409–20.
  90. Brown SM, Dean NC. Defining severe pneumonia. *Clin Chest Med*. 2011;32:469–79.
  91. Ewig S, Woodhead M, Torres A. Towards a sensible comprehension of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2011;37:214–23.
  92. Phua J, Ngerg WJ, Lim TK. The impact of a delay in intensive care unit admission for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2010;36:826–33.
  93. Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J, Brody J, Anzueto A. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest*. 2010;137:522–7.
  94. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Society American Thoracic Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1730–54.
  95. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, Balasso V, Esperatti M, Piñer R, et al. Severe community-acquired pneumonia: validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines to predict an intensive care unit admission. *Clin Infect Dis*. 2009;48:377–85.
  96. Brown SM, Jones BE, Jephson AR, Dean NC. Validation of the Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society 2007 guidelines for severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2009;37:3010–6.
  97. Phua J, See KC, Chan YH, Widjaja LS, Aung NW, Ngerg WJ, et al. Validation and clinical implications of implications of the IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64:598–603.
  98. Chalmers JD, Taylor JK, Mandal P, Choudhury G, Singanayagam A, Akram AR, et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society minor criteria for intensive care unit admission in community-acquired pneumonia patients without major criteria or contraindications to intensive care unit care. *Clin Infect Dis*. 2011;53:503–11.
  99. Mortensen EM, García S, Leykum L, Nakashima B, Restrepo MI, Anzueto A. Association of hypoglycemia with mortality for subjects hospitalized with pneumonia. *Am J Med Sci*. 2010;339:239–43.
  100. Gamble JM, Eurich DT, Marrie TJ, Majumdar SR. Admission hypoglycemia and increased mortality in patients hospitalized with pneumonia. *Am J Med*. 2010;123:556.e11–1.
  101. España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1249–56.
  102. Yandiola PP, Capelastegui A, Quintana J, Díez R, Gorordo I, Bilbao A, et al. Prospective comparison of severity scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2009;135:1572–9.
  103. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al.; Australian Community-Acquired Pneumonia Study Collaboration. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47:375–84.
  104. Renaud B, Labarère J, Coma E, Santin A, Hayon J, Gurgui M, et al. Risk stratification of early admission to the intensive care unit of patients with no major criteria of severe community acquired pneumonia: development of an international prediction rule. *Crit Care*. 2009;13:R54.
  105. Rello J, Rodríguez A, Lisboa T, Gallego M, Luján M, Wunderink R. PIRO score for community-acquired pneumonia: a new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2009;37:456–62.
  106. Ramírez P, Ferrer M, Martí V, Reyes S, Martínez R, Menéndez R, et al. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2011;39:2211–7.



107. Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR)-SEPAR. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2005;41:272–89.
108. Carratalà J, Fernández-Sabé N, Ortega L, Castellsaqué X, Rosón B, Dorca J, et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. Ann Intern Med. 2005;142:165–72.
109. Daneman N, McGeer A, Green K, Low DE. Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patient management. Clin Infect Dis. 2006;43:432–8.
110. El Moussaoui R, de Borge CA, van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van der Berk GE, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. BMJ. 2006;332:1355.
111. Torres A, Garau J, Arvis P, Carlet J, Choudhri S, Kureishi A, et al. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study—a randomized clinical trial. Clin Infect Dis. 2008;46:1499–509.
112. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis. 2003;36:389–95.
113. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. Am Respir Crit Care Med. 2004;170:440–4.
114. Martín-Loeches I, Lisboa T, Rodríguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. Intensive Care Med. 2010;36:612–20.
115. Leroy O, Saux P, Bédos JP, Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. Chest. 2005;128:172–83.
116. Aliberti S, Zanaboni AM, Blasi F. Pneumonia in the community caused by multidrug-resistant organisms: keep working on probabilistic scores. Clin Infect Dis. 2012;54:1519–20.
117. Von Baum H, Welte T, Marre R, Suttrop N, Ewig S. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa: diagnosis, incidence and predictors. Eur Respir J. 2010;35:598–615.
118. Halm EA, Teirstein AS. Clinical practice. Management of community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 2002;347:2039–45.
119. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med. 2004;164:637–44.
120. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:164–70.
121. Pines JM, Isserman JA, Hinfey PB. The measurement of time to first antibiotic dose for pneumonia in the emergency department: a white paper and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. J Emerg Med. 2009;37:335–40.
122. Menendez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. Chest. 2007;132:1348–55.
123. Rosón B, Carratalà J, Fernández-Sabé N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med. 2004;164:502–8.
124. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Predicting the need for mechanical ventilation and/or inotropic support for young adults admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2008;47:1571–4.
125. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. JAMA. 1998;279:1452–7.
126. Aliberti S, Amir A, Peyrani P, Mirsaeidi M, Allen M, Moffett BK, et al. Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Chest. 2008;134:955–62.
127. Ye X, Sikirica V, Schein JR, Grant R, Zarotsky V, Doshi D, et al. Treatment failure rates and health care utilization and costs among patients with community-acquired pneumonia treated with levofloxacin or macrolides in an outpatient setting: a retrospective claims database analysis. Clin Ther. 2008;30:358–71.
128. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. Am J Med. 2008;121:219–25.
129. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2008;32:726–32.
130. Hohenthal U, Hurme S, Helenius H, Heiro M, Meurman O, Nikoskelainen J, et al. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. Clin Microbiol Infect. 2009;15:1026–32.
131. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Polverino E, Filella X, et al. Stability in community-acquired pneumonia: ne step forward with markers? Thorax. 2009;64:987–92.
132. Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, Porcel JM, Martínez-Alonso M, Cabezas P, Geijo P, et al. C-reactive protein for discriminating treatment failure from slow responding pneumonia. Eur J Intern Med. 2010;21:548–52.
133. Arancibia F, Ewig S, Martínez JA, Ruiz M, Bauer T, Marcos MA, et al. Anti-microbial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:154–60.
134. Jacobs JA, de Brauwier EI, Ramsay G, Cobben NA, Wagenaar SS, van der Ven AJ, et al. Detection of non-infectious conditions mimicking pneumonia in the intensive care setting: usefulness of bronchoalveolar fluid cytology. Respir Med. 1999;93:571–8.
135. Menendez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martín Villascasas JJ, Borderias L, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. Thorax. 2004;59:960–5.
136. El-Solh AA, Aquilina AT, Dhillon RS, Ramadan F, Nowak P, Davies J. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:1038–43.
137. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. Eur Respir J. 2001;18:196–208.
138. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2008;23:CD000422.
139. Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2006;42:1093–101.
140. Mykietuk A, Carratalà J, Domínguez A, Manzur A, Fernández-Sabé N, Dorca J, et al. Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006;25:457–62.
141. Johnstone J, Marrie TJ, Eurich DT, Majumdar SR. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med. 2007;167:1938–43.
142. Jackson LA, Benson P, Sneller VP, Butler JC, Thompson RS, Chen RT, et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. JAMA. 1999;281:243–8.
143. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. JAMA. 2006;295:1668–74.
144. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Piliushvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. JAMA. 2005;294:2043–51.
145. De Roux A, Schmölele-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. Clin Infect Dis. 2008;46:1015–23.
146. Moore M, Link-Gelles R, Farley M, Schaffner W, Thomas A, Reingold A, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) on invasive pneumococcal disease (IPD), U.S., 2010–11. 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Brazil, 11–15 March, 2012. Poster No 179. Diseases, Brazil, 11–15 March, 2012. Poster No 189.
147. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Giangaspro E, García de Miguel MJ, Hernández-Sampelayo T, et al., on behalf the HERACLES Study Group. First impact data of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) on invasive pneumococcal disease in children in Madrid, 2010–2011 (HERACLES study). 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Brazil, 11–15 March, 2012. Poster No 189.
148. Protocolos de la SEMPHSPH. Recomendaciones de vacunación antineumocócica en el adulto por indicación médica. Disponible en: <http://www.sempsh.com/sempsh/index.php>.
149. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease among infants and children – Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMRW. 2010;59(RR-11):1–19.
150. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMRW. 2012;61:816–9.
151. Jain S, Chaves SS. Obesity and influenza. Clin Infect Dis. 2011;53:422–4.
152. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, Kopp A, McGeer A, Upshur RE, et al. Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults. Arch Intern Med. 2006;166:2217–21.
153. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. N Engl J Med. 2007;357:1373–81.
154. Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Neuzil KM, Barlow W, Jackson LA. Influenza vaccination and risk of community-acquired pneumonia in immunocompetent elderly people: a population-based, nested case-control study. Lancet. 2008;372:398–405.
155. Manzur A, Izquierdo C, Ruiz L, Sousa D, Bayas JM, Celorrio JM, et al. Influence of prior pneumococcal and influenza vaccination on outcomes of older adults with community-acquired pneumonia. J Am Geriatr Soc. 2011;59:1711–6.
156. Eurich DT, Marrie TJ, Johnstone J, Majumdar SR. Mortality reduction with influenza vaccine in patients with pneumonia outside “flu” season:

- pleiotropic benefits or residual confounding? *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:527–33.
157. Spaude KA, Abrutyn E, Kirchner C, Kim A, Daley J, Fisman DN. Influenza vaccination and risk of mortality among adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2007;167:53–9.
158. Almirall J, Bolívar J, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J*. 2008;31:1274–84.
159. Baik I, Curhan GC, Rimm EB, Bendich A, Willett WC, Fawci WW. A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. *Arch Intern Med*. 2000;160:3082–8.
160. Nuorti P, Butler J, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 2000;342:681–9.
161. Libster R, Edwards KM. How can we best prevent pertussis in infants? *Clin Infect Dis*. 2012;54:85–7.







# Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



## CORRESPONDENCIA

### Neumonía mixta bacteriana: ¿realidad no reconocida?

#### Mixed bacterial pneumonia: is it an unrecognized reality?

Sr. Director:

El reconocimiento de la neumonía bacteriana mixta (NBM) se pierde hace muchos años, M. Finland en 1934 describe 133 casos de coinfección de *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) y otras bacterias<sup>1</sup>. Tras él, numerosos autores nos han recordado esta realidad, García Rey<sup>2</sup> y Molinos Martín<sup>3</sup> subrayan que la NBM alcanza frecuencias del 4-38%. La infección polimicrobiana en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) tiene una frecuencia variable dependiendo de los métodos, esfuerzos y protocolos diagnósticos empleados. Las asociaciones más frecuentes son las que, simultánea o secuencialmente, implican a una bacteria típica (fundamentalmente *S. pneumoniae*) con virus o con bacterias atípicas, sobre todo *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) o *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*). Todas las posibles asociaciones han sido publicadas: típica (T) + atípica (A), T + T o A + A. Aunque el 70% de los casos resulta de una coinfección T+A<sup>3</sup>. Aunque en estudios más recientes ha aumentado la frecuencia de *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*) como patógeno asociado a *S. pneumoniae*, *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) o enterobacterias<sup>4</sup>. La frecuencia encontrada de NBM se relaciona con: el porcentaje de consecución final de diagnóstico microbiológico de las NAC (a mayor porcentaje de diagnóstico global, mayor porcentaje de NBM)<sup>3,4</sup>, la implantación universal de un protocolo diagnóstico adecuado desde el servicio de urgencias (SU) que incluya serologías para los patógenos atípicos, y que este esfuerzo diagnóstico se mantenga en todos los casos hasta la obtención de las segundas muestras a las 4 semanas<sup>5</sup>. Por ello, hay estudios donde la frecuencia de NBM es del 0% (en éstos, cada clínico decide las pruebas diagnósticas necesarias y se consigue un diagnóstico microbiológico del 18,9% del total de las NAC)<sup>6</sup>; otros no comunican diagnósticos de NBM (con 38% de consecución de diagnóstico de todas las NAC donde sólo se solicitó serologías en 35,5% de los casos)<sup>7</sup>, y otros, como un estudio de nuestro hospital que comparó 100 pacientes antes y después de implantar un protocolo diagnóstico-terapéutico de NAC (con serologías a los 100 pacientes del 2.º grupo)<sup>5</sup> que consigue, en este grupo, incrementar el diagnóstico microbiológico en

Tabla 1 Resultados de las serologías valoradas según el protocolo del centro

1.ª serología	2.ª serología
<i>Chlamydia pneumoniae</i> IgM negativa	<i>Chlamydia pneumoniae</i> IgM positiva (1/512)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> IgG (positiva 1/16)	<i>Chlamydia pneumoniae</i> IgG (positiva 1/256)
<i>Chlamydia psittaci</i> IgM negativa	<i>Chlamydia psittaci</i> IgM, IgG e IgA negativas
<i>Legionella</i> IgG: negativa	<i>Legionella</i> IgG: negativa
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IgG negativa	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IgG negativa
<i>Coxiella burnetii</i> IgM negativa	<i>Coxiella burnetii</i> IgM negativa
<i>Rickettsias</i> (Weill-Felix): OX2, OX 19 y OX K -	<i>Rickettsias</i> (Weill-Felix): OX2, OX 19 y OX K -

un 213% (de ellas 12% son NBM, como el caso expuesto a continuación).

Varón de 60 años que consultó en el SU por 5 días de fiebre-alternantes (de 37,6° a 38,3°C), malestar general, tos con expectoración escasa, artromialgias, cefalea intermitente y náuseas ocasionales. Fumador de 10 cigarrillos/día, sus dos nietos habían tenido un proceso respiratorio la semana previa. La exploración física y neurológica fueron normales, con temperatura de 38,1°C, eupneico con saturación de oxígeno por pulsioximetría (SO<sub>2</sub>) del 95% y la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria normales. Se objetivaron algunos roncos y crepitantes inspiratorios en el tercio medio del campo pulmonar derecho. En el estudio analítico sin alteraciones (hemograma, coagulación, bioquímica, biomarcadores proteína C reactiva [PCR] y procalcitonina [PCT]), tenía 10.760 leucocitos/μl (78% neutrófilos), PCR 46 mg/l y PCT < 0,5 ng/ml. La radiología de tórax pósterio-anterior y lateral mostraba un infiltrado de aspecto intersticial-lineal en lóbulo superior derecho (LSD). Los antígenos en orina de *Legionella* y neumococo fueron negativos. Se extrajo una primera muestra para serologías (tabla 1). Con el diagnóstico de NAC en LSD y valoración pronóstica según índice de Fine=1 y CURB65=0, se pautó tratamiento empírico con levofloxacino y se remitió a su domicilio. A las 24 horas acude de nuevo por empeoramiento con diaforesis, escalofríos y tiritera y dolor torácico con la inspiración profunda en hemitórax derecho, disnea de esfuerzo y expectoración purulenta herrumbrosa. Se había

tomado sólo una dosis del antibiótico prescrito el día anterior dos horas antes de acudir de nuevo al SU. Impresionaba de gran afectación. La presión arterial era 120/70 mmHg, la frecuencia respiratoria 34 respiraciones por minuto, la frecuencia cardíaca 110 latidos por minuto, T.<sup>a</sup>: 39,2° C la SO<sub>2</sub>: 90% (con FiO<sub>2</sub> = 0,21), y existía una marcada hipoventilación con crepitantes evidentes en campo pulmonar derecho. Se repitió el estudio analítico (21.300 leucocitos/ $\mu$ l; 70,9% neutrófilos; 20% cayados), urea 46 mg/dl; sodio 134 mEq/l; PCR > 90 mg/l y PCT > 10 ng/ml y una gasometría: pH 7,48; PaO<sub>2</sub> 58,4 mmHg; PaCO<sub>2</sub> 38,6 mmHg; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 24,2 mmol/L; SO<sub>2</sub> 90,8%. Una nueva radiografía de tórax mostró una progresión del infiltrado en LSD y afectación del LID. Se volvieron a recoger muestras microbiológicas. Con la sospecha de NAC con bacteriemia posiblemente por *S. pneumoniae* (Fine III: 90 puntos, CURB-65 de 2, posible afectación bilobular en LSD y LID) por la clínica, criterios de sepsis, PCR > 90 mg/l y PCT > 10 ng/ml<sup>8,9</sup>, el paciente ingresó en la planta. Se recibieron las pruebas solicitadas en el SU: antigenuria, cultivo de esputo y hemocultivos positivos para *S. pneumoniae*. Con buena evolución fue dado de alta con el diagnóstico de sepsis y NAC con bacteriemia por *S. pneumoniae*. Visto a las 4 semanas se sacó la 2.<sup>a</sup> muestra para serologías (tabla 1). Se diagnóstico finalmente de NBM por *C. pneumoniae* y *S. pneumoniae* y sepsis de origen pulmonar con bacteriemia por *S. pneumoniae*.

La NBM se diagnostica en cierta medida sólo cuando se piensa en ella y sobre todo si se busca adecuadamente<sup>1-3,5</sup>, al depender en muchos casos de una 2.<sup>a</sup> muestra serológica a las 4 semanas, como en nuestro caso ¿Qué trascendencia debemos darle a esta realidad no reconocida? ¿debe o no, modelar los estudios y el manejo global diagnóstico-terapéutico de la NAC? Parecería lógico pensar que la NBM debería tener una peor evolución clínica, y su tratamiento tener una cobertura dual, pero no trabajos no encontraron diferencias al incluir o no cobertura para bacterias atípicas (aludiendo a la alta tasa de curación espontánea de los mismos)<sup>4</sup>. Nuestro protocolo diagnóstico-terapéutico obtuvo los resultados comentados que coinciden con lo publicado por Molinos<sup>3</sup>, en 66% de las NBM se asociaba *S. pneumoniae* a *C. pneumoniae* o *M. pneumoniae*<sup>7</sup> y el perfil típico de NBM secuencial coincide con el de nuestro caso<sup>1-3</sup>. Pero ¿se trata de una NBM secuencial por *C. pneumoniae* y tras ella sepsis y bacteriemia por *S. pneumoniae*? Podríamos suponer que sí, por la evolución radiológica, clínica y analítica<sup>9</sup>. ¿Cuántas veces pensamos e investigamos en situaciones similares una doble etiología? ¿es necesario hacerlo? ¿modificaría en algo el manejo de la NAC? Sobre todo en las que se remiten al domicilio de los grupos de riesgo bajo (Fine I-II y CURB-65 0-1) microbiológicamente estaría justificado, aunque algunos autores llegan a conclusiones contrarias<sup>4</sup>. Cuando la PCT es mayor de

10 ng/ml, hay criterios de sepsis y la antigenuria de neumococo es positiva, ¿podemos asegurar que muy posiblemente hay bacteriemia por *S. pneumoniae*?<sup>9</sup> En esta situación, ¿debemos cambiar nuestra decisión terapéutica y de ingreso? Creemos que este caso ilustra una realidad no suficientemente reconocida y nos obliga a reflexionar sobre las preguntas formuladas.

## Bibliografía

- Finland M. The significance of mixed infections in pneumococcal pneumonia. JAMA. 1934;103:1681-6.
- García Rey C, Bouza Santiago E. Neumonía bacteriana mixta. Med Clin (Barc). 1998;110 Suppl 1:S36-39.
- Molinos Martín L. Frecuencia y relevancia de la etiología polimicrobiana en la neumonía. Arch Bronconeumol. 2003;39 Suppl 1:S22-26.
- Fernández Álvarez R, Suárez Toste I, Rubinos Cuadrado G, Medina González A, Gullón Blanco JA, González Martín I. Neumonía adquirida en la comunidad por gérmenes atípicos: tratamiento y evolución. Arch Bronconeumol. 2006;42:430-3.
- Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Laín-Terés N. ¿Es posible mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias hospitalarios? Arch Bronconeumol. 2010;46:448-9.
- García Vázquez E, Soto S, Hernández-Torres A, Herrero JA, Gómez J. Estudio de una cohorte de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de bajo riesgo ingresados en un hospital universitario. Emergencias. 2010;22:175-281.
- Llorens P, Murcia J, Laghzaoui F, Martínez-Beloqui E, Pastor R, Marquina V, et al. Estudio epidemiológico de la neumonía adquirida en la comunidad diagnosticada en un servicio de urgencias: ¿influye el índice Fine en la toma de decisiones? Emergencias. 2009;21:247-54.
- Julián Jiménez A, Palomo de los Reyes MJ, Ortiz Díaz-Miguel R, Pedrosa Guerrero A, Parejo Míguez R, Salcedo Martínez R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. Emergencias. 2009;21:23-7.
- Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Sentenac JG, Aguilar J. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28:661-7.

A. Julián-Jiménez<sup>a,\*</sup>, M.J. Palomo de los Reyes<sup>b</sup>,  
R. Parejo Míguez<sup>b</sup> y N. Laín Terés<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias y Medicina Interna, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

<sup>b</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [agustinj@sescam.jccm.es](mailto:agustinj@sescam.jccm.es)  
(A. Julián-Jiménez).

doi:10.1016/j.rce.2010.12.011

6. Sánchez-Mora N, Cebollero-Presmanes M, Monroy V, Carretero-Albiñana L, Herranz-Aladro M, Alvarez-Fernández E. Tumor fibroso solitario pleural: características clinicopatológicas de una serie de casos y revisión de la bibliografía. Arch Bronconeumol. 2006;42:96-9.

Patricia Mínguez Clemente <sup>a,\*</sup>, Manuel Valle Falcones <sup>a</sup> y Francisco Javier Moradiellos Díez <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España

doi:10.1016/j.arbres.2010.03.006

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patriciaminguez22@hotmail.com (P. Mínguez Clemente).

## ¿Es posible mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias hospitalarios?

### Is it Possible to Improve the Management of Community Acquired Pneumonia in Hospital Emergency Departments?

Sr. Director:

En el año 2008 se publicó el documento «Manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias»<sup>1</sup> elaborado por TIR-SEPAR (Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) e INFURG-SEMES (Grupo de estudio Infecciones en Urgencias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) con el objetivo de servir de herramienta para disminuir la variabilidad clínica y mejorar el manejo integral de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) desde los Servicios de Urgencias Hospitalarios (SUH). En él se define NAC cuando existe «una presentación clínica infecciosa aguda compatible y su demostración radiológica». Uno de sus puntos fundamentales, sin duda, se basa en la importancia de administrar cuanto antes la primera dosis del antimicrobiano, y que esta sea además la indicada por los expertos, como nos recomiendan algunas de las guías más relevantes<sup>2,3</sup>. Esto no solo puede ser posible en el SUH, si no que debe ser un objetivo irrenunciable hoy en día<sup>4</sup>. La realidad nos demuestra que conseguirlo no es fácil y tendremos en contra muchos factores adversos (saturación del SUH, ingresos pendientes de camas, número total de urgencias/día, número de pacientes asignados por médico) que han demostrado ser predictores independientes del retardo en la administración en las 4 primeras horas del antibiótico en el SUH en la NAC<sup>5</sup>. Pero para

lograrlo nos propusimos: mejorar el triaje o primera valoración del paciente, la detección precoz del enfermo con NAC y/o criterios de sepsis, implantar un protocolo de manejo del paciente con sospecha de NAC (documento SEMES-SEPAR antes referido) y la realización sistemática de una escala pronóstica para adecuar mejor la decisión del ingreso o alta y así determinar y administrar precozmente el tratamiento adecuado<sup>6</sup>. Es conocido que la adherencia a las guías de práctica clínica ha demostrado una reducción de la mortalidad, mejora la adecuación y precocidad de los tratamientos y optimiza el uso de pruebas complementarias aumentando la tasa de diagnósticos conseguidos desde el SUH. Por ello, diseñamos un estudio prospectivo observacional, simple ciego desde el 1-6-2008 al 30-9-2008 (grupo control) y del 4-10-08 al 15-1-09 (grupo estudio) de pacientes adultos diagnosticados de NAC en el SUH. Con el objetivo de analizar el cumplimiento, diferencias y mejoría en el manejo de la NAC tras implantar «las mencionadas recomendaciones SEMES-SEPAR 2008 para el SUH», comparando un grupo previo y otro posterior a su implantación. Para el análisis comparativo utilizamos el paquete SPSS14.0 (t de Student, U de Mann-Whitney y la prueba de  $\chi^2$  corregida por Yates para las proporciones, considerando diferencia significativa  $p < 0,05$ ). En la **tabla 1** se muestran algunos de los resultados obtenidos. La selección e inclusión de los pacientes y su posterior seguimiento en el tiempo se realizó por colaboradores independientes, hasta tener 100 casos confirmados consecutivos en cada grupo, que definieron como «manejo adecuado» (tratamientos y medidas) el citado documento SEMES-SEPAR. Entre los 2 grupos se hicieron sesiones clínicas y se facilitó y explicó a todos los médicos del SUH el documento, solicitando su aplicación sistemática a partir del 4-10-08. La incidencia de la NAC supuso el 0,56 vs. 0,59% de los enfermos

**Tabla 1**

Resultados comparativos antes y después de implantar las recomendaciones INFURG-SEMES – TIR-SEPAR

Resultados	GC N=100	GE N=100	Diferencia
Criterios de SG/SS (%)	8	10	NS
Tratamiento antimicrobiano empírico adecuado (%)	62	97	$p < 0,05$
Administración antibiótico en menos de 4 h (%)	31	90	$p < 0,05$
Duración del tratamiento antibiótico (días)	12,5	9,1	$p < 0,05$
Estancia hospitalaria (días)	8,6 $\pm$ 6,2	6,3 $\pm$ 4,4	$p < 0,05$
Solicitud adecuada de pruebas complementarias/microbiológicas (%)	18	74	$p < 0,05$
Consecución diagnóstico microbiológico final (%)	22	47	$p < 0,05$
Altas en la primera visita desde el servicio de urgencias (incluye observación menos de 24 h) (%)	38	42	NS
Ingreso en UCE (24-72 h) (%)	23	26	NS
Ingreso en planta (%)	30	24	NS
Ingreso en UCI (%)	9	8	NS
Reconsulta durante los 30 días posteriores tras el alta inicial desde urgencias (%)	17	8	$p < 0,05$
Mortalidad total acumulada a los 30 días (%)	11	8	NS

GC: grupo control (antes de las recomendaciones); GE: grupo estudio (posterior a la implantación de las recomendaciones); N: número total pacientes de cada grupo; NS: diferencias no significativas; PSI: Pneumonia severity index; SG: sepsis grave; SS: shock séptico.

atendidos en el SUH (6-7 casos/1.000hab/año en los 2 grupos). La edad  $\pm$  DS ( $62 \pm 21$  vs.  $65 \pm 19$  años). El índice de comorbilidad de Charlson (media  $\pm$  DS) fue de  $1,9 \pm 1,6$  vs.  $2,1 \pm 1,8$ , que ponderado en función de la edad ascendía a  $4,1 \pm 2,1$  vs.  $4,5 \pm 2,3$ . El grupo estudio y el control tuvieron una distribución de casos sin diferencias significativas respecto a los grupos de riesgo de la escala de Fine (PSI: Pneumonia Severity Index). Podemos afirmar que la implementación de la guía ha permitido mejorar de forma significativa el proceso asistencial de la NAC en nuestro SUH. Se consigue aumentar el tratamiento empírico adecuado, mayor diagnóstico etiológico, mejor adecuación de solicitud de pruebas complementarias microbiológicas, menor estancia hospitalaria, menor duración de tiempo de antibiótico y menor tasa de reconsultas. Y como esperábamos al realizar el estudio un mayor índice de administración de antimicrobianos adecuados en las primeras 4 h de estancia del paciente en el SUH. En relación a la mortalidad en porcentaje absoluto durante los 30 días posteriores al ingreso (imputada por los colaboradores del estudio al propio proceso infeccioso o por complicaciones derivadas de él), es menor en el grupo estudio (8 vs. 11%) aunque sin diferencias significativas posiblemente por el tamaño de la muestra.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Julián Jiménez A, Menéndez Villanueva R, Aspa Marco FJ, Candel González FJ, Dorca Sagatal J, González del Castillo J. Manejo de la neumonía adquirida en la

doi:10.1016/j.arbres.2010.03.001

- comunidad en los servicios de urgencias. Madrid: Edicomplet; 2008. [consultado 23/2/2010]. Disponible en: <http://www.infurg-theses.org/noticias/archivos/9508243085512473.pdf>.
2. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR-SEPAR). Arch Bronconeumol. 2005;41:272-89.
3. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Douglas G, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis. 2007;44:S27-72.
4. Renaud B, Santón A. El manejo en urgencias del paciente con neumonía adquirida en la comunidad. Emergencias. 2009;21:243-6.
5. Romero Pizarro Y, Morejón de Girón B, Vicuña Andrés I, Mañez Saiz C, Criado Dabrowska C, Moya Mir MS. Tiempo hasta la administración de la primera dosis de antibiótico en las neumonías adquiridas en la comunidad en un Servicio de Urgencias Hospitalario. Rev Clin Esp. 2009;209:409-14.
6. Llorens P, Murcia J, Laghzaoui F, Martínez-Beloqui E, Pastor R, Marquina V, et al. Estudio epidemiológico de la neumonía adquirida en la comunidad diagnosticada en un servicio de urgencias: ¿influye el índice de Fine en la toma de decisiones? Emergencias. 2009;21:247-54.

Agustín Julián-Jiménez \*, María José Palomo de los Reyes  
y Natividad Laín-Terés

Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agustinj@sescam.jccm.es (A. Julián-Jiménez).

### Coriorretinopatía central serosa como forma de debut del síndrome de apneas-hipopneas del sueño

#### Central Serous Chorioretinopathy as First Sign of Onset of Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome

Sr. Director:

En los últimos años se han producido grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología del Síndrome de Apneas-Hipopneas durante el Sueño (SAHS). Además de las relaciones clásicas con el riesgo cardiovascular o los accidentes de tráfico, se ha relacionado con trastornos metabólicos (aterogénesis o alteraciones del metabolismo hidrocárbónico), entidades neurológicas (enfermedad cerebrovascular o hipertensión intracraneal) o incluso alteraciones oculares (síndrome del párpado caído o glaucoma)<sup>1,2</sup>.

Presentamos un caso de coriorretinopatía central serosa (CCS) en un paciente joven que fue la forma de debut del SAHS, en nuestro conocimiento el primer caso descrito en la literatura española. Varón de 37 años, exfumador, con antecedentes de diverticulitis intervenida quirúrgicamente y migrañas sin aura habituales. Acudió a urgencias por presentar cuadro de pérdida de visión en ojo derecho de 48 h de evolución, motivo por el cual fue valorado por oftalmología. La exploración del fondo de ojo derecho reveló un acúmulo de fluido en la zona macular con desprendimiento del neuroepitelio. Se realizó una angiografía fluoresceínica apreciándose una zona hipofluorescente en la área del despegamiento y un punto de fuga hiperfluorescente en la fase tardía (fig. 1A). También se practicó una tomografía de coherencia

óptica que mostró el desprendimiento del neuroepitelio con fluido subretiniano (fig. 1B), hallazgos compatibles con el diagnóstico de CCS. Ante historia previa de roncopatía, fue remitido a nuestra unidad de sueño para valoración. En la anamnesis dirigida presentaba cuadro de 3-4 meses de evolución consistente en roncopatía, pausas de apnea referidas, rinorrea acuosa, sequedad bucal matutina y excesiva somnolencia diurna (test de Epworth de 13 puntos). No presentaba alteraciones a la exploración del macizo craneofacial ni hipertrofia amigdalina, con un Mallampati II, un IMC de  $28,5 \text{ kg/m}^2$  y una tensión arterial de 130/85 mmHg. El Radio Alérgico Sorbent Assay (RAST) fue positivo débilmente a D. pteronyssinus y D. farinae. En la polisomnografía (PSG) existía una alteración arquitectural del sueño, con aumento de sueño superficial, a expensas de eventos respiratorios, en su mayoría obstructivos, con un índice de alteraciones respiratorias (RDI) de  $64,2 \text{ h}^{-1}$ , una saturación de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ) media de 94% y un tiempo por debajo de 90% de  $\text{SaO}_2$  (TC90) de 5,5%. Se inició tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) a  $7 \text{ cmH}_2\text{O}$  y antagonistas de los receptores de leucotrienos, con mejoría de la sintomatología respiratoria y disminución de la somnolencia diurna (Epworth 6 puntos). La evolución oftalmológica fue favorable, recuperando la agudeza visual en 4 semanas y desapareciendo las alteraciones del fondo de ojo.

Dentro de las alteraciones oftalmológicas del SAHS, se ha descrito excepcionalmente la CCS<sup>3-5</sup>. En esta entidad, se produce una alteración coriorretiniana consistente en un desprendimiento seroso de la retina neurosensorial en la región macular, permitiendo el paso de líquido desde la coroides y su depósito en el espacio subretiniano. Suele ocurrir en varones jóvenes y de



## Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias

### Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein in community-acquired pneumonia in the emergency department

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés y expectación el artículo de Aznar-Oroval et al<sup>1</sup>, *Valor diagnóstico de la procalcitonina, la interleucina 8, la interleucina 6 y la proteína C reactiva en la detección de bacteriemia y fungemia en pacientes con cáncer*, como todas las publicaciones que analizan estos biomarcadores, ya que desde hace varios años estudiamos todos los casos diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) con/sin sepsis (S) y shock séptico (SS) en nuestro servicio de urgencias (SU) y la utilidad que en ellos tienen la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR) para la toma de decisiones inmediatas y la posible orientación diagnóstica y pronóstica en el propio SU<sup>2,3</sup>. Numerosas publicaciones señalan ya el valor de la PCR y la PCT incluso para indicar y suspender el tratamiento antimicrobiano en las agudizaciones de la EPOC y en la NAC en los SU y valorar su posterior evolución clínica<sup>4-9</sup>. La importancia de detectar cuanto antes en el SU a los pacientes con NAC bacteriémica e incluso poder sospechar su diagnóstico microbiológico para adecuar así la primera dosis del antimicrobiano y la pauta más correcta desde el principio, nos llevó a realizar varios estudios<sup>2</sup>. Uno de ellos se marcó el objetivo, en los pacientes con NAC en el SU, de relacionar los valores de PCR y PCT con la posible etiología bacteriana y con la existencia de bacteriemia para mejorar el manejo de estos pacientes, fundamentalmente para sospechar la NAC con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* (NACBSP) al ser una de las principales causas de SS en los SU. Realizamos un estudio retrospectivo descriptivo durante 26 meses consecutivos con adultos diagnosticados de NAC en el SU, revisando las historias clínicas y evolución de los enfermos en los que se obtuvo diagnóstico microbiológico por cultivos (esputo, hemocultivos, líquido pleural), antigenuria de neumococo y Legionella y serologías. En todos se solicitó PCR y PCT en la analítica inicial. Se adoptaron los valores de referencia normales de nuestro laboratorio: PCR 0-8 mg/l y de PCT <0,5 ng/ml. La PCR se determinó por el método cuantitativo por inmunoensayo enzimático con una sensibilidad de 1 mg/l (Slides VITROS CRP de bioquímica®). Y la PCT se realizó por el método inmunocromato-

gráfico PCTq (B.R.A.H.M.S PCT-Q®) con valoración semicuantitativa. Para el análisis comparativo utilizamos el paquete SPSS14.0 (t de Student, U de Mann-Whitney y la prueba de  $\chi^2$  corregida por Yates para las proporciones, considerando diferencia significativa  $p < 0,05$ ). Se incluyeron en el estudio a 110 pacientes con NAC confirmada y diagnóstico microbiológico (excluyéndose 6 casos de infecciones mixtas). La incidencia de la NAC supuso el 0,58% de los enfermos atendidos en el SU (6 casos/1.000 hab/año). La edad  $\pm$  DE:  $62 \pm 18$  años. El índice de comorbilidad de Charlson fue de  $2,1 \pm 1,7$  (media  $\pm$  DE), que ponderado en función de la edad ascendía a  $4,5 \pm 2,3$ . La distribución en los grupos de riesgo de la escala de Fine (Pneumonia Severity Index [PSI]) fue I:21; II:19; III:23; IV:27; V:20. En la tabla 1 se muestran algunos de los resultados obtenidos. Existen diferencias significativas al comparar los niveles de PCR y PCT de la NAC por *S. pneumoniae* con/sin bacteriemia, por *H. influenzae* y por bacilos gran negativos (BGN) con las bacterias «atípicas» (*M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*). Pero, destaca la PCT como el marcador más específico de NACBSP. Así, valores de PCT  $> 2$  ng/ml nos «obligaría» a cubrir empíricamente NAC por *S. pneumoniae* y si PCT  $> 5$  ng/ml, la alta probabilidad de NACBSP nos obligaría a elegir un tratamiento empírico con betalactámico más macrólido en el SU<sup>10</sup>. Y cuando la PCT  $> 10$  ng/ml casi podríamos asegurar que se tratará de una NACBSP, hasta demostrar lo contrario. Por lo tanto, y de acuerdo con Aznar et al<sup>1</sup> y otros autores<sup>3-5</sup>, pensamos que la PCR y la PCT son marcadores prácticos y constituyen una buena herramienta de apoyo (solo requiere una pequeña muestra de sangre y 20 min) en los SU ante sospecha de infecciones graves en NAC. La PCT es un biomarcador sensible, específico y útil en el SU para el diagnóstico de bacteriemia en los pacientes con NAC, incluso en estos casos podría predecir el diagnóstico de NACBSP, lo que es de capital importancia en el manejo inmediato de los pacientes y en la elección del tratamiento más adecuado en el SU<sup>8</sup>.

### Bibliografía

1. Aznar Oroval E, Sánchez Yepes M, Lorente Alegre P, San Juan Gadea MC, Ortiz Muñoz B, Pérez Ballesteros P, et al. Valor diagnóstico de la procalcitonina, la interleucina 8, la interleucina 6 y la proteína C reactiva en la detección de bacteriemia y fungemia en pacientes con cáncer. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(5):273-277.
2. Julián Jiménez A, Palomo de los Reyes MJ, Ortiz Díaz-Miguel R, Pedrosa Guerrero A, Parejo Míguez R, Salcedo Martínez R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias*. 2009;21:23-7.

**Tabla 1**

Valores de proteína C reactiva y procalcitonina en los 110 casos de NAC

Diagnóstico microbiológico	N.º casos (%)	PCR media (mg/l)	PCT semicuantitativa (ng/ml), n.º casos				
			< 0,5	0,5-2	2-5	5-10	> 10
<i>Streptococcus pneumoniae</i> con H+	17 (15,45)	88 $p < 0,05$	—	1	2	5 $p < 0,05$	9 $p < 0,05$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> con H—	41 (37,27)	64 $p < 0,05$	1	6	28 $p < 0,05$	5 $p < 0,05$	1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	20 (18,18)	20	4	13	3	—	—
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	12 (10,9)	22	5	5	2	—	—
<i>Legionella pneumophila</i>	7 (6,36)	32	—	3	3	1	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	5 (4,54)	52 $p < 0,05$	—	1	3	1	—
<i>Chlamydia psittaci</i>	3 (2,72)	18	—	3	—	—	—
Bacilos gram negativos	3 (2,72)	54 $p < 0,05$	—	1	1	1	—
<i>Coxiella burnetii</i>	1 (0,9)	36	—	1	—	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (0,9)	40	—	—	1	—	—

H+: hemocultivos positivos; H—: hemocultivos negativos; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina.

3. Chist-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:84–93.
4. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2008;52:48–58.
5. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J*. 2007;30:556–73.
6. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann of Emerg Med*. 2007;50:34–41.
7. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206–17.
8. Julián Jiménez A, Candel González FJ, Piñera Salmerón P, González del Castillo J, Moya Mir MS, Martínez Ortiz de Zárate M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. *Monografías de Emergencias*. 2009;3:1–21.
9. Renaud B, Santón A. El manejo en urgencias del paciente con neumonía adquirida en la comunidad. *Emergencias*. 2009;21:243–6.
10. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, et al. Addition of a macrolide to a  $\beta$ -Lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003;36:389–95.

Agustín Julián-Jiménez \*, María José Palomo de los Reyes, José Guillermo Sentenac y José Aguilar

*Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España*

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agustinj@sescam.jccm.es (A. Julián-Jiménez).

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.eimc.2009.08.001

doi:10.1016/j.eimc.2010.04.005

## Leishmaniasis in Spanish tattoos

### *Leishmaniasis en los tatuajes Español*

Dear Editor:

I read with great interest the article of Garcia-Lazaro et al recently published in the Journal regarding a case of leishmaniasis occurring within a tattoo of an HIV patient.<sup>1</sup> They have added a new case of leishmaniasis on tattoos in HIV patients. As suggested by Lopez-Medrano et al,<sup>2</sup> this reaction is mostly likely the consequence of macrophages infection by leishmania. Macrophages tend to gather in the tattooed dermis in order to assimilate the exogenous pigments.... However, Lopez-Medrano et al stated recently<sup>3</sup> that their case have been the second reported in the literature since 1997<sup>4</sup>... Unfortunately, this is not true either. Indeed, in 2002, Bosch et al, from Malaga (Spain again!), reported a case series of HIV-infected patients with visceral leishmaniasis and specific cutaneous lesions.<sup>5</sup> Among them, a 46-year-old male with a T lymphocyte count of 128 cells/mm<sup>3</sup> presented a papular and nodular infiltration of his tattoo. Granuloma and leishmania were found in the skin biopsy. Infiltrative relapses coincided with systemic worsening and the lesions disappeared after appropriate anti-Leishmaniasis treatment.<sup>5</sup> They even provide a black and white clinical picture of the infiltrated tattoo that reminds us of the case of Lopez-Medrano et al. Unfortunately, there is no way to

find this article on PUBMED, if you are looking specifically for tattoo reactions. Anyhow, one thing is certain: Spain currently has, *to the best of my knowledge*, the largest series of cutaneous tattoo reactions related to leishmania in HIV patients...

## References

1. Garcia-Lazaro M, Villar C, Natera C, Rivero A. Sobreelevacion de tauaje en un paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:602–4.
2. Lopez-Medrano F, Costa JR, Rodriguez-Peralto JL, Aguado JM. An HIV-positive man with tattoo induration. *Clin Infect Dis*. 2007;12:267–8.
3. López-Medrano F, Costa JR, Rodríguez-Peralto JL, Aguado JM. Leishmaniasis sobre tatuaje en paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010, doi:10.1016/j.eimc.2010.01.003.
4. Colebunders R, Depraetere K, Verstraeten T, Lambert J, Hauben E, Van Marck E, et al. Unusual cutaneous lesions in two patients with visceral leishmaniasis and HIV infection. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:847–50.
5. Bosch RJ, Rodrigo AB, Sánchez P, de Gálvez MV, Herrera E. Presence of Leishmania organisms in specific and non-specific skin lesions in HIV-infected individuals with visceral leishmaniasis. *Int J Dermatol*. 2002;41:670–5.

Nicolas Kluger

*Service de Dermatologie, Service de Dermatologie, hôpital, Université Montpellier I, Hôpital Saint-Eloi, CHU de Montpellier 80, avenue Augustin Fliche 34295 Montpellier, France*  
E-mail address: nicolaskluger@yahoo.fr

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.eimc.2008.11.022

doi:10.1016/j.eimc.2010.07.005

3. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E, et al. Version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol*. 2009;27:1-2.
4. Birch JM, Hartley AL, Tricker K, Prosser J, Condie A, Kelsey A, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res*. 1994;54:1298-304.
5. Eeles R. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv*. 1995;25:101-24.
6. Wu CC, Shete S, Amos CI, Strong LC. Joint effects of germ-line p53 mutation and sex on cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res*. 2006;66:8287-92.
7. Figueiredo BC, Sandrini R, Zambetti GP, Pereira RM, Cheng C, Liu W, et al. Penetrance of adrenocortical tumors associated with the germline. *J Med Genet*. 2006;43:91-6.
8. Assumpção JG, Seidinger AL, Mastellaro MJ, Ribeiro RC, Zambetti GP, Ganti R, et al. Association of the germline TP53 R337H mutation with breast cancer in southern Brazil. *BMC Cancer*. 2008;8:357.
9. Ribeiro RC, Rodríguez-Galindo C, Figueiredo BC, Mastellaro MJ, West AN, Kriwacki R, et al. Germline TP53 R337H mutation is not sufficient to

- establish Li-Fraumeni or Li-Fraumeni-like syndrome. *Cancer Letters*. 2007;247:353-5.
10. Palau F. Enfermedades raras, un paradigma emergente en la medicina del siglo XXI. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:161-8.

María Concepción Alonso-Cerezo\* y Paola Pérez-Pérez

Unidad Genética Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: calonsoc.hlpr@salud.madrid.org  
(M.C. Alonso-Cerezo).

doi:10.1016/j.medcli.2010.11.011

### Importancia de la sospecha clínica y confirmación de bacteriemia en los servicios de urgencias

#### Importance of clinical suspicion and confirmation of bacteremia in emergency units

Sr. Editor:

Hemos leído con gran expectación el trabajo de Tudela et al<sup>1</sup>, *La predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias*. Coincidimos con los autores en que la detección de la bacteriemia tiene un importante significado diagnóstico, terapéutico y pronóstico. Y que el servicio de urgencias hospitalario (SUH) se convierte en un lugar asistencial crucial para la sospecha y confirmación de bacteriemia, con lo que ello implica (toma de hemocultivos, decisión de alta-ingreso y administración o no de antibiótico)<sup>2</sup>. Por ello, la propuesta de los autores para encontrar un modelo de predicción útil y aplicable a los SUH relacionando variables clínicas y analíticas (como ya han hecho otros autores)<sup>3</sup>, en este caso con el índice de comorbilidad de Charlson y la determinación de procalcitonina (PCT), nos parece muy pertinente y valiosa. Aunque, tras analizar los resultados, como el interesante valor predictivo negativo (VPN) > 95%, creemos que se deben mayoritariamente a la aportación que hace la PCT, por su sensibilidad y especificidad demostradas en estudios previos en ámbitos similares a los SUH<sup>4,5</sup>. En un intento de encontrar por nuestra parte un modelo predictivo válido u orientativo creemos que resulta importante valorar, además de la temperatura, edad, comorbilidad, datos clínicos y analíticos<sup>3</sup> (entre los que incluimos la determinación de PCT), la situación clínica del paciente con sospecha de bacteriemia de acuerdo con los criterios de sepsis (S), sepsis grave (SG) y shock séptico (SS), ya que la frecuencia de bacteriemia aumenta con la gravedad del cuadro clínico (17-31%

en S, 25-35% en SG y 30-45% en SS)<sup>6</sup>. Ya hemos visto cómo la elevación de la PCT puede resultar un predictor de bacteriemia cuando sus niveles son superiores a 2 ng/ml (que hemos considerado "punto de corte") ya que se consiguen hemocultivos positivos en el 20% de los casos frente a 2% cuando PCT es < de 2 ng/ml ( $p < 0,001$ )<sup>5</sup>. En este sentido, Tudela et al<sup>1</sup> consideran para su propuesta de modelo un punto de corte de 0,4 ng/ml de PCT con unos resultados de sensibilidad y especificidad en torno al 75%. Con él, sólo un paciente con bacteriemia se escapó a su modelo de predicción (con una PCT de 0,16 ng/ml). En nuestra experiencia en los últimos años con varios estudios, algunos ya publicados<sup>5,7</sup>, que evalúan la utilidad de la PCT, al principio con método inmunocromatográfico PCTq (BRAHMS-PCT-Q<sup>®</sup>) con valoración semicuantitativa y después con ELECSYS (BRAHMS-PCT<sup>®</sup>) de valoración cuantitativa de la PCT (valores normales para ambos de < 0,5 ng/ml), hemos encontrado que el punto de corte que nos ofrece más seguridad en el manejo de los pacientes y que se relaciona con mayor gravedad clínica (S, SG, SS) y mayor probabilidad de confirmar bacteriemia es de 2 ng/ml de PCT. Aunque, los valores de 0,5 y 10 ng/ml también ofrecen interés y utilidad a la hora de tomar decisiones en el SUH. Para el análisis comparativo utilizamos el paquete SPSS 14.0 (t de Student, U de Mann-Whitney y la prueba de  $\chi^2$  corregida por Yates para las proporciones, considerando diferencia significativa  $p < 0,05$  y la regresión logística para el análisis multivariado). Analizando retrospectivamente a 984 pacientes que acudieron al SUH desde 1/6/2008 al 1/9/2010 en los que se sospechó bacteriemia (con o sin foco conocido) y se tomaron hemocultivos y PCT en la valoración inicial, hemos podido confirmar que existen diferencias significativas al encontrar HC positivos (HC+) en los pacientes comparando los grupos con PCT < 0,5 ng/ml (1% HC+), entre 0,5-2 ng/ml (8% HC+), > 2 ng/ml (24% HC+) y > 10 ng/ml (46% HC+). De la misma manera los niveles de PCT aumentan según la gravedad de la situación clínica (como ya se ha publicado<sup>5</sup>) junto con la positividad de los HC, como

**Tabla 1**

Recomendaciones de extracción de hemocultivos en el SUH en función de la probabilidad de bacteriemia

Situación clínica	Valores de PCT (ng/ml)			
	< 0,5	0,5-2	> 2	> 10
Sin sepsis	No	Valorar individualmente	Sí*	Sí
Pacientes con sepsis	Valorar individualmente	Sí*	Sí	Sí
Pacientes con sepsis grave	Sí	Sí	Sí	Sí
Pacientes con shock séptico	Sí	Sí	Sí	Sí

No: no extraer hemocultivos, valorar individualmente ingreso y antibióticos.

Sí: extraer hemocultivos, decidir ingreso y administrar antibiótico.

Sí\*: extraer hemocultivos, administrar antibiótico, ingreso en observación o en unidad de corta estancia.



demuestran los resultados encontrados: pacientes con S (13% HC+), con SG (28% HC+) y con SS (38% HC+). Aunque la relación entre los niveles de PCT y la gravedad de la situación clínica y la existencia de bacteriemia es evidente, algunos casos merecen ser comentados: 3 casos de HC positivos con PCT < 0,5 (ninguno cumplía criterios de S), en el grupo de PCT entre 0,5-2 ng/ml, hemos encontrado, sobre todo en las infecciones urinarias, una mayor variabilidad de los resultados, por lo que dado que es práctica habitual el dar el alta tras la recogida de hemocultivos y urocultivo y la administración de la primera dosis de antibiótico<sup>8</sup>, los niveles de PCT junto con la existencia o no de criterios de sepsis deberían ser valorados antes de tomar las decisiones oportunas en el SUH. Por ello desde hace meses hemos añadido la PCT (valoración cuantitativa) y la existencia de S, SG o SS en los protocolos del SUH donde se estima la posibilidad de bacteriemia y la recogida de hemocultivos (tabla 1). Un aspecto más a considerar en próximos estudios, junto con la validación de estas recomendaciones, será evaluar los pacientes dados de alta desde el SUH en los que finalmente los HC son positivos<sup>9</sup> y que surgen en nuestra experiencia en su mayoría de los pacientes con PCT de 0,5 a 2 ng/ml. En tanto que se confirmen estos resultados en el futuro, habrá que considerarlos con cautela, ya que otros trabajos<sup>10</sup> otorgan a la PCT menos capacidad predictiva de bacteriemia que el de Tudela et al<sup>1</sup> y otros<sup>4,5,7</sup>.

## Bibliografía

1. Tudela P, Lacoma A, Prat C, Mòdol JM, Giménez M, Barallat J, et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:685-90.

doi:10.1016/j.medcli.2010.12.016

2. Cisneros JM, Sánchez M, Prados MT, Llanos C, Vigil E, Soto-Espinosa B, et al. Hemocultivos en el servicio de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:135-9.
3. Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med*. 2008;35:255-64.
4. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206-17.
5. Julián A, Palomo MJ, Ortiz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias*. 2009;21:23-7.
6. Cisneros JM, Cobo J, Pujol M, Rodríguez J, Salavert M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:111-30.
7. Julián A, Palomo MJ, Sentenac JG, Aguilar J. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:661-7.
8. Lluís M, Miró Ò, Perea M, Pedrol E, Mijana M, Rodellar T, et al. Evolución de las pacientes con pielonefritis aguda no complicada tras su atención inicial y alta directa desde un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias*. 2009;21:325-32.
9. Terradas R, Grau S, Knobel H, Álvarez-Lerma F, Riu M, Salvadó M. Bacteriemia comunitaria tratada o identificada en forma ambulatoria tras el alta de un servicio de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:652-4.
10. Peters RP, Twisk JW, van Agtmael MA, Groeneweld AB. The role of procalcitonin in a decision tree for prediction of bloodstream infection in febrile patients. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:1207-13.

Agustín Julián-Jiménez<sup>a,\*</sup>, Emilio José Laserna-Mendieta<sup>b</sup>,  
Jesús Timón-Zapata<sup>b</sup> y Ángeles Cabezas-Martínez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España  
<sup>b</sup>Servicio de Bioquímica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [agustinj@sescam.jccm.es](mailto:agustinj@sescam.jccm.es) (A. Julián-Jiménez).

## Respuesta

### Reply

Sr. Editor:

En líneas generales estamos de acuerdo con Julián et al y agradecemos los comentarios fruto de su experiencia en el uso de procalcitonina (PCT) para la toma de decisiones en los pacientes con sospecha de infección en urgencias<sup>1</sup>.

En la elaboración de un modelo predictivo de bacteriemia se podrían incluir, sin duda, muchos otros parámetros no contemplados en el nuestro. Conocemos la proporción creciente de positividad de los hemocultivos en función de si el paciente presenta sepsis, sepsis grave o shock séptico, pero a nuestro entender, la positividad de un 17-31% de los hemocultivos en el grupo de pacientes con sepsis sin criterios de gravedad<sup>2</sup> ya es de por sí elevada y nuestra impresión es que no aportaría capacidad discriminadora al modelo. En nuestra opinión, se deberían practicar hemocultivos a todos aquellos pacientes con sepsis, sepsis grave o shock séptico que consultan a urgencias y sólo cabría la posibilidad de restringir los hemocultivos en pacientes con cuadros febriles que no cumplieran criterios de sepsis y con una puntuación de "0" en el modelo propuesto<sup>3</sup>.

Julián et al han observado que el punto de corte que les proporciona más seguridad en el manejo de los pacientes y que se relaciona con más gravedad clínica y positividad de los hemocultivos es de 2 ng/mL. Dentro de esta línea de investigación, nuestro grupo ha presentado recientemente los

resultados de un estudio en el que se analiza el rendimiento de diferentes biomarcadores en la predicción de infección bacteriana, de bacteriemia y de gravedad<sup>4</sup>. El punto de corte óptimo de la PCT establecido mediante la curva ROC para la predicción de infección bacteriana es de 0,4 ng/mL, y en cambio para la predicción de bacteriemia o la de gravedad es de 1 ng/mL. La PCT se muestra en dicho trabajo como un marcador robusto de bacteriemia y de gravedad en pacientes con sospecha de infección en urgencias. No obstante, consideramos que el punto de corte óptimo sigue siendo un tema a debate, condicionado por los límites de detección de la técnica utilizada, y sin descartar que tal vez deba establecerse un punto de corte específico para cada entorno<sup>5</sup>.

No hemos analizado el comportamiento específico de PCT en los pacientes que son dados de alta desde urgencias tras la toma de muestras para hemocultivos y de los que posteriormente se conoce el resultado positivo de los mismos. En nuestra experiencia, estos casos corresponden mayoritariamente a pacientes con bacteriemias de origen urinario bien diagnosticados y tratados con un antibiótico adecuado en el 90% de los casos<sup>6,7</sup>. No obstante, existe un grupo con bacteriemias sin foco aparente, en el que el acierto diagnóstico y terapéutico es muy inferior (5%). Probablemente, mejorar en el conocimiento de este último subgrupo de pacientes debería ser una de las líneas de investigación prioritarias, en el estudio del rendimiento diagnóstico de los diferentes biomarcadores en la sepsis<sup>8</sup>.

## Bibliografía

1. Julián A, Palomo MJ, Ortiz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias*. 2009;21:23-7.

ser normal (mala ventana ecográfica), aunque sigue siendo una herramienta fundamental en el diagnóstico del ictus cardioembólico<sup>7</sup>.

Un embolismo aéreo puede ser fatal cuando el volumen de aire entrado al sistema vascular es mayor de 1 ml/kg, aunque volúmenes tan pequeños como de 50 mL pueden causar efectos secundarios. No disponemos de evidencias sobre los volúmenes seguros en pacientes con foramen oval permeable, pero en la práctica clínica no se suelen infiltrar más de 10 ml de microespuma.

Se ha descrito que la infiltración con microespuma de polidocanol produce embolismo aéreo, tanto intracardiaco como intracerebral<sup>8</sup>. Sin embargo, su repercusión clínica es limitada y normalmente no se acompaña de alteraciones en las pruebas complementarias como enzimas cardíacas o en la resonancia nuclear magnética cerebral<sup>9</sup>. Las características de las microburbujas parecen influir en la propensión de la microespuma para ocluir la microcirculación y con ello ocasionar eventos vasculares y alteraciones visuales transitorias. La isquemia resultante puede estar ocasionada tanto por el embolismo aéreo como por un espasmo vascular inducido químicamente. Los casos descritos de patología cerebrovascular secundarios a escleroterapia por microespuma de polidocanol presentaban un foramen oval permeable<sup>2,10</sup>.

Esta paciente ilustra que en pacientes con foramen oval permeable, sobre todo si son de gran tamaño, debemos ser cautos a la hora de realizar escleroterapia de varices con microespuma. Debido a la baja frecuencia de complicaciones no parece indicado descartar de forma sistemática un *shunt* derecha-izquierda en pacientes que vayan a ser sometidos a escleroterapia venosa con microespuma de polidocanol.

## Bibliografía

1. Guex JJ, Allaert FA, Gillet JL, Chleir F. Immediate and midterm complications of sclerotherapy: report of a prospective multicenter registry of 12173 sclerotherapy sessions. *Dermatol Surg.* 2005;31:123–8.

2. Busch RG, Dernick M, Manjoney D. Mayor neurological events following foam sclerotherapy. *Phebiology.* 2008;23:189–92.
3. Forlee MV, Grouden M, Moore DJ, Shanik G. Stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy. *J Vasc Surg.* 2006;43:162–4.
4. Wright DD, Gibson KD, Barclay J, Razumovsky A, Rush J, McCollum CN. High prevalence of right-to-left shunt in patients with symptomatic great saphenous incompetence and varicose veins. *J Vasc Surg.* 2010;51:104–7.
5. Caballero PE, Martín TS. Infarto isquémico secundario a fistula arteriovenosa pulmonary. Utilidad del Doppler transcraneal. *Rev Clin Esp.* 2010;210:e51–53.
6. González-Arújas T, Evangelista A, Santamaría E, Rubiera M, Gómez-Bosch Z, Rodríguez-Palomares JF, et al. Diagnosis and quantification of patent foramen ovale. Which is the referente technique? Simultaneous study with transcraneal Doppler, transthoracic and transesophageal echocardiography. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:133–9.
7. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, Álvarez-Suero J. Ictus cardioembólico. *Rev Clin Esp.* 2010;210:127–32.
8. Ceulen RP, Sommer A, Vernooy K. Microembolism during foam sclerotherapy of varicose veins. *N Engl J Med.* 2008;358:1525–6.
9. Regan JD, Gibson KD, Rush JE, Shortell CK, Stanley AH, Wright DD. Clinical significance of cerebrovascular gas emboli during polidocanol endovenous ultra-low nitrogen microfoam ablation and correlation with magnetic resonance imaging in patients with right-to-left shunt. *J Vasc Surg.* 2011;53:131–8.
10. Morrison N, Neuhardt DL, Rogers CR, McEown J, Morrison T, Johnson E, et al. Comparisons of side effects using air and carbon dioxide foam for endovenous chemical ablation. *J Vasc Surg.* 2008;47:830–6.

P.E. Jiménez Caballero

*Sección de Neurología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España*

*Correo electrónico: pjimenez1010j@yahoo.es*

doi:10.1016/j.rce.2011.04.002

## Utilidad de los hemocultivos en los servicios de urgencias

### Usefulness of blood cultures in the emergency services

*Sr. Director:*

Hemos leído el trabajo de Ibero et al<sup>1</sup>, «Si fiebre, ¿hemocultivos?». Coincidimos con los autores que en la actualidad la obtención de hemocultivos en los servicios de urgencias (SU) no está claramente definida ni, en muchos de ellos protocolizada. La detección de bacteriemia tiene un importante significado diagnóstico, terapéutico y pronóstico, aunque sea «a posteriori» ya en planta o tras ser dado de alta el paciente desde el SU<sup>2</sup>. La llamada bacteriemia oculta (cuando los pacientes son dados de alta directamente

desde el SU y posteriormente se confirma la positividad de los hemocultivos) representa el 3% de los extraídos en el SU<sup>2</sup>, y nos obliga a tener prevista esta circunstancia y aplicar un «protocolo de rescate» que incluya la reevaluación clínica del paciente de forma precoz y segura, aspecto ya señalado por distintos autores<sup>3,4</sup>. Se han diseñado diversos modelos de predicción de bacteriemia para los pacientes con sospecha de infección en los SU que combinan distintas variables clínicas y analíticas<sup>5,6</sup>, como paso previo para determinar la indicación de obtener hemocultivos y decidir la administración de antibióticos de forma precoz en el SU y la decisión de ingreso del paciente, al menos en observación o en la unidad de corta estancia.

Quisiéramos señalar que tanto para decidir la extracción de hemocultivos como para administrar antimicrobianos y decidir el alta o el ingreso, el biomarcador procalcitonina puede resultar de utilidad en algunas ocasiones, de forma

que si su valor es  $< 0,5$  ng/ml la probabilidad de obtener hemocultivos positivos y que el paciente evolucione negativamente (a sepsis grave o shock séptico) es menor del 3%, pero si es mayor de 2 ng/ml la probabilidad de bacteriemia se eleva al 20%, por lo que en el SU estaría indicado extraer hemocultivos y decidir su ingreso (junto con el tratamiento antibiótico adecuado) a estos pacientes<sup>7,8</sup>. Aunque, como todo marcador analítico, sólo debe representar una ayuda para el clínico, que adoptará sus decisiones junto con la valoración integral del estado del paciente y la existencia o no de criterios de sepsis, sepsis grave o shock séptico. Una bacteriemia no sospechada y por tanto no diagnosticada ni tratada a tiempo puede evolucionar fatalmente, por ello decidimos en nuestro SU añadir la procalcitonina de forma experimental a los factores pronósticos de bacteriemia en urgencias propuestos por Shapiro et al<sup>6</sup>, que recogen los autores en su artículo. Analizamos de forma retrospectiva durante 6 meses consecutivos a los adultos del área médica a los que se decidió extraer hemocultivos en nuestro SU y en los que la historia clínica revelaba todos los datos incluidos por Shapiro<sup>6</sup> como los criterios mayores y menores y además se había solicitado también procalcitonina en la evaluación inicial por fiebre en el SU. El incluir la procalcitonina supuso que de los 136 pacientes (28 grupo riesgo bajo, 78 riesgo moderado, 30 riesgo alto), tres pasaran de riesgo bajo a moderado y 23 de riesgo moderado a alto, lo que hubiese implicado quizás un manejo diferente en estos pacientes. Pero lo más significativo para nosotros, con todas las limitaciones y cautela que pueda tener su interpretación, es que comparando los pacientes de los grupos «riesgo moderado» y «riesgo alto» con y sin procalcitonina  $> 2$  ng/ml, la proporción de hemocultivos positivos fue mayor en los pacientes que cumplían este nuevo «criterio mayor» respecto al resto (12 vs 8,9%) y (24 vs 16%). Por lo tanto, para la sospecha de bacteriemia como para la toma de decisiones en urgencias creemos que la procalcitonina puede tener un valor predictivo. Además de las 7 bacteriemias ocultas encontradas tras el alta desde el SU, 6 de ellas tuvieron una procalcitonina  $> 2$  ng/ml. Con el convencimiento de que este papel de la procalcitonina puede ser confirmado en un futuro, creemos que es necesario un estudio metodológicamente correcto y con una muestra adecuada para confirmar estos resultados. De momento, es preciso contar en cada SU con un protocolo o modelo de predicción de bacteriemia y también de actuación en caso de bacteriemia oculta, que se base en la buena comunicación con el servicio de microbiología, la identificación y reevaluación del paciente de forma precoz comprobando su evolución clínica. Con todo ello, tanto en los casos de fiebre sin foco conocido, como en los casos de infección urinaria<sup>9</sup> o neumonía adquirida en la comunidad<sup>8</sup>, creemos que con la inclusión del biomarcador procalcitonina podemos mejorar la sospecha, indicación de extracción

de hemocultivos y el manejo de estos enfermos en el SU adecuando las decisiones de alta o ingreso y optimizando el número y seguimiento de las bacteriemias dadas de alta desde el SU<sup>10</sup>.

## Bibliografía

1. Ibero Esparza C, Regidor Sanz E, Díaz Pedroche C, García de Casasola G. Si fiebre, ¿hemocultivos? Rev Clin Esp. 2010;210:559-66.
2. Cisneros JM, Sánchez M, Prados MT, Llanos C, Vigil E, Soto-Espinosa B, et al. Hemocultivos en el servicio de urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23:135-9.
3. Villamil I, Rodríguez L, Villacián MJ, Van den Eynde A, García-Zabarte MA. Bacteriemia en pacientes dados de alta en el Servicio de Urgencias. Emergencias. 2005;17:62-6.
4. Cisneros JM, Cobo J, Pujol M, Rodríguez J, Salavert M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25:111-30.
5. Tudela P, Lacombe A, Prat C, Mòdol JM, Giménez M, Barallat J, et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. Med Clin (Barc). 2010;135:685-90.
6. Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. J Emerg Med. 2008;35:255-64.
7. Julián A, Palomo MJ, Ortiz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. Emergencias. 2009;21:23-7.
8. Julián A, Palomo MJ, Sentenac JG, Aguilar J. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28:661-7.
9. Lluís M, Miró Ò, Perea M, Pedrol E, Mijana M, Rodellar T, et al. Evolución de las pacientes con pielonefritis aguda no complicada tras su atención inicial y alta directa desde un servicio de urgencias hospitalario. Emergencias. 2009;21:325-32.
10. Terradas R, Grau S, Knobel H, Álvarez-Lerma F, Riu M, Salvadó M. Bacteriemia comunitaria tratada o identificada en forma ambulatoria tras el alta de un servicio de urgencias. Med Clin (Barc). 2007;129:652-4.

A. Julián-Jiménez<sup>a,\*</sup>, J. Timón-Zapata<sup>b</sup>, E.J. Laserna-Mendieta<sup>b</sup> y Á. Cabezas-Martínez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

<sup>b</sup> Servicio de Bioquímica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agustinj@sescam.jccm.es

(A. Julián-Jiménez).

doi:10.1016/j.rce.2010.12.017

5. Juan A, Salazar A, Álvarez A, Pérez JR, García L, Corbella X. Effectiveness and safety of an Emergency Department short-stay unit as an alternative to standard inpatient hospitalization. *Emerg Med J*. 2006;23:833-7.
6. Gómez C, Guillaumont J, Salazar A, Juan A, Novelli A, Corbella X. Evaluación de la satisfacción de los pacientes ingresados en una unidad de corta estancia de urgencias. *Emergencias*. 2005;17:12-6.

J. Jacob Rodríguez\*, F.C. Losa, Ll.F. Roca y J.A. Pastor  
*Servicio de Urgencias, Hospital Universitari Bellvitge,  
 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 32229fjr@gmail.com  
 (J. Jacob Rodríguez).

doi:10.1016/j.rce.2011.06.003

## ¿Es posible mejorar la decisión de ingreso en el hospital en la neumonía adquirida en la comunidad?

### Can the decision for admission to the hospital in community-acquired pneumonia be improved?

Sr. Director:

En el artículo de Hinojosa et al<sup>1</sup>, recientemente publicado en Revista Clínica Española, se considera que determinar adecuadamente la necesidad del ingreso de los pacientes (el cuándo) y la ubicación apropiada (el dónde) va a condicionar tanto el pronóstico del paciente con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) como la solicitud de pruebas de laboratorio y microbiológicas, la pauta antimicrobiana (así como su vía de administración y duración), la intensidad de la observación clínica y el consumo de recursos sanitarios<sup>1,2</sup>. En este sentido es conocida la gran variabilidad existente entre distintos hospitales y profesionales en el manejo de la NAC y, en particular, de la decisión de ingreso, siguiendo o no las recomendaciones de las sociedades científicas que incluyen el uso de las escalas pronósticas de gravedad (EPG) como herramienta de ayuda para la toma de esta decisión<sup>3,4</sup>. Muchas veces la decisión de ingreso no es sencilla, ni puede ni debe limitarse a las EPG que se utilizan más frecuentemente en los servicios de urgencias (SU), tales como la escala de Fine o PSI (*Pneumonia Severity Index*) o la escala CURB-65<sup>3-5</sup>. Para mejorar la adecuación de los ingresos y, en definitiva, el manejo de los pacientes con NAC resulta fundamental añadir otras circunstancias como la presencia de insuficiencia respiratoria, la situación clínica global (criterios de sepsis grave o shock séptico), la probabilidad de bacteriemia y otros condicionantes personales o epidemiológicos<sup>6</sup>. Así nació el concepto de «escala de Fine o PSI modificado o ajustado» que aconsejaría el ingreso en los pacientes con NAC y riesgo bajo (clases I, II y III) con insuficiencia respiratoria, y que muestra una mejor adecuación de los ingresos en los pacientes con NAC<sup>1-4</sup>. Recientemente se han elaborado diversos modelos que incluyen la combinación de EPG, y el juicio clínico, con algoritmos de decisión múltiples, que tienen en cuenta distintos criterios adicionales. Las guías clínicas más recientes incluyen la predicción de bacteriemia, la situación clínica grave (sepsis [S], sepsis grave [SG] y shock séptico [SS]) y los biomarcadores, y en especial, por su disponibilidad creciente en los SU y su rapidez de obtención

(20-30 minutos), la procalcitonina (PCT)<sup>4,7-9</sup>. En un intento de encontrar por nuestra parte una mayor adecuación de los ingresos, creemos que resulta importante valorar junto con la escala de Fine modificada, la sospecha de bacteriemia de acuerdo con los criterios de S, SG y SS, ya que la frecuencia de ésta aumenta con la gravedad del cuadro clínico<sup>10</sup>. Por otra parte se ha demostrado que las concentraciones de PCT en la NAC pueden resultar de utilidad, ya que la frecuencia de hemocultivos positivos es del 20% ante PCT > 2 ng/ml y menor al 2% cuando la PCT es < 2 ng/ml ( $p < 0,001$ )<sup>8-10</sup>. Por ello parece conveniente incluir, como otros autores aconsejan recientemente<sup>3,4,7</sup>, a la PCT como criterio adicional para la valoración pronóstica inicial de los pacientes con NAC junto a la escala de Fine modificada las concentraciones de PCT.

Para valorar esta pauta de decisión hemos efectuado un estudio observacional que incluyó a 100 pacientes con NAC atendidos en el SU en los que se utilizó la clasificación pronóstica de Fine modificada comparando con otros 100 en los que, además, se añadió la concentración de PCT con un umbral de corte de 2 ng/ml de PCT. Para el análisis comparativo utilizamos el paquete SPSS14.0 (*t* de Student, *U* de Mann-Whitney y  $\chi^2$  corregida por Yates para las proporciones, considerando diferencia significativa  $p < 0,05$  y la regresión logística para el análisis multivariado). Comprobamos que las altas inadecuadas de los pacientes con PSI I-III disminuyeron del 30% (12 casos) al 13% (5 casos) al incluir la PCT ( $p < 0,05$ ). Por ello, y a la espera de terminar un estudio metodológicamente más correcto y con una muestra superior que valide correctamente estos datos hemos incluido en nuestros protocolos la PCT para mejorar la adecuación de los ingresos en la NAC.

### Bibliografía

1. Hinojosa Mena-Bernal J, Hinojosa Mena-Bernal C, González Sarmiento E, Almaraz Gómez A, Martín Santos S, Zapatero Gaviria A. Adecuación de los ingresos y de la asistencia facilitada a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Clin Esp*. 2011;211:179-86.
2. Renaud B, Santin A. El manejo en urgencias del paciente con neumonía adquirida en la comunidad. *Emergencias*. 2009;21:243-6.
3. Julián-Jiménez A, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya MS, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. *Monografías de Emergencias*. 2009;3:1-21.
4. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad.



- Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2010;46:543-58.
5. Llorens P, Murcia J, Laghaoui F, Martínez-Beloqui E, Pastor R, Marquina V, et al. Estudio epidemiológico de la neumonía adquirida en la comunidad diagnosticada en un servicio de urgencias: ¿influye el índice de Fine en la toma de decisiones? Emergencias. 2009;21:247-54.
  6. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Laín N. ¿Es posible mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias? Arch Bronconeumol. 2010;46:448-9.
  7. Sanz F, Marina N, Montull B, Sanjuán MP. Nuevos retos en la neumonía comunitaria. Arch Bronconeumol. 2010;46 Suppl 6:S22-6.
  8. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Sentenac JG, Aguilar J. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28:661-7.
  9. Julián A, Palomo MJ, Ortiz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. Emergencias. 2009;21:23-7.
  10. Julián-Jiménez A, Laserna-Mendieta EJ, Timón-Zapata J, Cabezas-Martín A. Importancia de la sospecha clínica y confirmación de bacteriemia en los servicios de urgencias. Med Clin (Barc). 2011, doi:10.1016/j.medcli.2010.12.016.
- A. Julián-Jiménez\*, M.J. Palomo De Los Reyes, N. Laín-Terés y J. Esteban-Martín
- Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España*
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [agustinj@sescam.jccm.es](mailto:agustinj@sescam.jccm.es) (A. Julián-Jiménez)..
- doi:10.1016/j.rce.2011.05.001

## Calidad en la asistencia a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad

### Care quality in patients with community-acquired pneumonia

Sr. Director:

El trabajo de Hinojosa et al<sup>1</sup> constituye una auditoría de la calidad asistencial en la atención cotidiana de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Sin embargo, deseamos efectuar algunas observaciones.

Cuando los autores definen los criterios de NAC del estudio, excluyen a los pacientes con neumonía nosocomial, siendo definida como la adquirida en medio hospitalario con inicio de los síntomas después del 2.º día de ingreso o antes del 7.º día del alta hospitalaria<sup>1</sup>. Sin embargo, las neumonías de adquisición hospitalaria tienen una definición más amplia que la utilizada en el estudio, ya que también incluyen las neumonías relacionadas con el sistema sanitario<sup>2</sup>. Éstas se definen por aparecer en pacientes con ingreso de dos o más días en un hospital de agudos en los 90 días previos a la infección, que viven en residencias o centros de larga estancia, que han recibido recientemente antibioterapia intravenosa, quimioterapia o cuidado de heridas en los 30 días previos a la infección actual, o reciben hemodiálisis<sup>2</sup>. La no exclusión de este subgrupo de pacientes con neumonías de adquisición hospitalaria probablemente haya podido influir en la mortalidad y duración de la estancia, y en la mayor duración de la antibioterapia (excesiva en el 40% de los casos), ya que son pacientes con un riesgo aumentado de colonización e infección por gérmenes resistentes<sup>2</sup>. También puede ayudar a explicar por qué en los pacientes con diagnóstico microbiológico definitivo se ha aislado *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) en el 24,5% y *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) en el 13,2%, ya que las neumonías relacionadas con el sistema sanitario suelen estar causadas por bacilos gramnegativos aerobios como *P. aeruginosa*, *Klebsie-*

*lla pneumoniae* y *Acinetobacter*, o por cocos grampositivos como *S. aureus*<sup>2</sup> (gérmenes menos frecuentes en la NAC).

La valoración de indicadores de calidad en el manejo de la NAC es útil para la monitorización de la práctica y para su comparación con otras series, como hacen los autores<sup>3</sup>. Sería interesante conocer en este estudio el grado de adecuación de la antibioterapia empírica inicial a las recomendaciones de las guías de práctica clínica de la NAC, ya que su seguimiento ha demostrado la reducción de costes, duración de la hospitalización y mortalidad, y es uno de los indicadores de calidad recientemente propuestos en dichas guías junto con la administración de la primera dosis de antibiótico en el servicio de Urgencias<sup>3</sup>. Hay que destacar, que otros parámetros propuestos por los autores por su relevancia en la evaluación de la atención de la NAC, como son las recomendaciones vacunales, se han incluido posteriormente como indicadores de calidad en dichas guías<sup>3</sup>.

Respecto a la herramienta utilizada en el estudio, basada en una modificación del *Pneumonia Severity Index de Fine* (PSI)<sup>4</sup>, tiene como punto fuerte la valoración de circunstancias no recogidas en el PSI aislado. Sin embargo, dado el elevado porcentaje de adecuación de ingreso (93,93%) sería interesante conocer qué porcentaje de la adecuación se debe a los criterios PSI y cuánto a los criterios accesorios. Como puntos débiles, el PSI modificado no es una herramienta validada de forma prospectiva y para su aplicación práctica es aconsejable disponer de alguna herramienta informática que facilite la introducción de las variables y la obtención de la clase de riesgo<sup>5</sup>.

Para finalizar, este estudio resulta de interés ya que permite identificar áreas de mejora en la calidad de nuestra atención cotidiana a la NAC, tanto en el diagnóstico (obtención de hemocultivos en el 42,2%, antigenuria en el 23,7% y esputo previo a antibioterapia en el 3,4%), como en el tratamiento (duración inadecuada de antibioterapia en el 44%), e instauración de medidas preventivas (recomendación vacunal del 2,2% y de suspensión del tabaquismo del 6,1%).

## La implantación de una guía de práctica clínica mejora los problemas relacionados con los medicamentos

### *The implementation of a clinical practice guideline improves drug-related problems*

Sra. directora:

Hemos leído con atención el interesante estudio publicado en su revista por Simone et al.<sup>1</sup> acerca de los problemas relacionados con los medicamentos en un servicio de urgencias hospitalario. Estamos de acuerdo con muchas de las consideraciones que se realizan y con señalar la importancia, no siempre reconocida, que los problemas relacionados con los medicamentos pueden tener como origen de la demanda de asistencia en el servicio de urgencias. De la misma manera, estos problemas pueden surgir tras la atención al paciente en dicho servicio<sup>2</sup>. Además, es conocido que éste constituye un lugar propicio para que se puedan producir problemas relacionados con los medicamentos, debido a sus condiciones intrínsecas (saturación, alto riesgo de acontecimientos adversos y donde, en ocasiones, el tiempo para la toma de decisiones médicas vitales es escaso y con frecuencia sin conocimiento profundo del paciente y de su enfermedad)<sup>3</sup>. En este escenario muchas veces se añaden los defectos de elaboración de la historia clínica y, en especial, la falta de registro de la medicación habitual de los pacientes, que puede ser el sustrato de los problemas relacionados con los medicamentos junto con la inadecuada prescripción. Por ello, al hilo de su trabajo, quisiéramos hacer algunas consideraciones dentro de la corriente de «cultura de seguridad para el paciente» y de algunos estudios realizados en nuestro centro. Utilizando la base de datos de uno de ellos<sup>4</sup> diseñamos un estudio prospectivo observacional simple ciego donde dos observadores independientes y ajenos a los médicos responsables de la asistencia en el servicio de urgencias revisaron las historias de dos grupos de pacientes diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad, cada uno de ellos con 100 casos que se recogieron consecutivamente desde el 1-6-2008 hasta el 30-9-2008 (grupo A) y desde el 4-10-2008 hasta el 15-1-09 (grupo B). Entre ellos se realizaron acciones formativas y se entregó a todos los médicos una guía de práctica clínica adaptada al centro según las recomendaciones nacionales de ese momento<sup>4</sup>. Se consideró tratamiento adecuado cuando la prescripción coincidió con las recomendaciones. El objetivo principal fue analizar las diferencias de algunos de los problemas relacionados con los medicamentos y del cumplimiento del tratamiento antimicrobiano entre los dos grupos tras implantar de forma sistemática la guía de práctica clínica, y ver si se producía una disminución de los problemas relacionados con los medicamentos y de los errores de manejo del tratamiento. Para el análisis comparativo utilizamos el paquete SPSSv.15. Para los parámetros entre los grupos antes y después de la intervención se empleó el test de Fisher, y la prueba de ji al cuadrado para las proporciones. Se consideró significación estadística una  $p < 0,05$ . En la **tabla 1** se describen algunos de los resultados, que nos muestran que en el grupo B hubo un mejor manejo del tratamiento y menos problemas relacionados con los medicamentos.

Estos resultados indican que la implementación de una guía de práctica clínica adaptada y adecuada disminuye tanto el número como el impacto de los problemas relacionados con los medicamen-

**Tabla 1**

Resultados comparativos en ambos grupos tras el tratamiento antibiótico de la neumonía adquirida en la comunidad

Resultados	Grupo A <sup>a</sup> (N = 100)	Grupo B <sup>b</sup> (N = 100)	p
Tipo de antimicrobiano adecuado según la guía de práctica clínica	62%	97%	< 0,001
Administración de antibiótico en menos de 4 h (en tiempo adecuado)	31%	90%	< 0,001
Fallo de prescripción en la dosis	17%	5%	0,011
Fallo de prescripción en tiempo	14%	11%	0,670
Prescripción y duración del tratamiento antibiótico (total días)	12,5	9,1	< 0,001
Necesidad posterior de cambio de pauta antimicrobiana (en planta o en domicilio)	24%	11%	0,024
Alteración de la función renal o hepática tras el tratamiento	0%	1%	1,00
Efectos secundarios constatados (náuseas, vómitos, epigastralgia, diarrea, mareo)	9%	8%	1,00
Reconsulta en urgencias a los dados de alta por problemas relacionados con los medicamentos durante 30 días	11%	8%	0,631
Mortalidad total acumulada a los 30 días (de todos los casos)	11%	8%	0,631

<sup>a</sup> Grupo control (antes de las recomendaciones).

<sup>b</sup> Grupo de estudio (posterior a la implantación de las recomendaciones).

tos (en este caso con los antimicrobianos) que pueden derivarse de la atención de los pacientes en el servicio de urgencias. Probablemente futuros estudios, con una muestra mayor y con la inclusión de un farmacéutico integrado a tiempo parcial en el servicio de urgencias<sup>5</sup>, ayudarán a reforzar estas conclusiones.

## Bibliografía

1. Simone R, Silveira M, Sippel P, et al. Causes of drug-related problems in the emergency room of a hospital in southern Brazil. *Gac Sanit.* 2011;25:501-6.
2. Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, et al. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias.* 2010;22:415-28.
3. Flores CR. La saturación de los servicios de urgencias: una llamada a la unidad. *Emergencias.* 2011;23:59-64.
4. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Laín-Terés N. ¿Es posible mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias hospitalarios? *Arch Bronconeumol.* 2010;46:448-9.
5. Tomás S, García L, Pascual B, et al. Programa de intervención farmacéutica en el servicio de urgencias para mejorar la seguridad del paciente. *Emergencias.* 2010;22:85-90.

Agustín Julián-Jiménez

Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España  
Correo electrónico: [agustinj@sescam.jccm.es](mailto:agustinj@sescam.jccm.es)

doi:10.1016/j.gaceta.2012.01.013





acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2012;40:495–501.

5. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Arias-Verdú D, Granados MM, Domínguez JM, Navarrete R, et al. A comparison of the effect of convection against diffusion in hemodynamics and cytokines clearance in an experimental model of septic shock. J Trauma Acute Care Surg. 2012;73:855–60.

A. Estella

*Servicio de Medicina Intensiva, Hospital SAS de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz, España*

*Correo electrónico: litoestella@hotmail.com*

<http://dx.doi.org/10.1016/j.j.medin.2012.11.006>

## Consideraciones en relación con el valor pronóstico de la procalcitonina en la sepsis grave y el shock séptico

### Prognostic value of procalcitonin in severe sepsis and septic shock

*Sr. Director:*

Hemos leído con gran interés los manuscritos de Miguel-Bayarri et al.<sup>1</sup> y de Ruiz-Rodríguez et al.<sup>2</sup> recientemente publicados en *MEDICINA INTENSIVA*. Apreciamos y valoramos ambos estudios que ponen de manifiesto, en mayor o menor medida, la utilidad de los biomarcadores en los pacientes con infección grave (bacteriemia y sepsis grave o shock séptico) tanto en una determinación inicial única como al valorar el aclaramiento o el incremento proporcional en la línea de múltiples publicaciones en los últimos 2 años<sup>3–5</sup>. En el estudio de Ruiz-Rodríguez et al.<sup>2</sup> se concluye que la persistencia de concentraciones elevadas de procalcitonina (PCT) se asocia a una mayor mortalidad, de forma que encontraron diferencias entre supervivientes y no supervivientes respecto al aclaramiento de la PCT a las 24 h (73,9 vs. 22,7%,  $p < 0,05$ ), a las 48 h (81,6 vs. -7,29%,  $p < 0,05$ ) y a las 72 h (91,9 vs. -109,21%,  $p = 0,05$ ), lo que refuerza los resultados de Suberviola et al.<sup>5</sup> donde se demuestra que un aclaramiento del 70% de la PCT a las 72 h se corresponde con una menor mortalidad ( $p < 0,05$ ) en los pacientes con sepsis grave y shock séptico. Por el contrario, nos llama la atención que en el trabajo de Miguel-Bayarri et al. sí se obtuvieran diferencias significativas al comparar los niveles al ingreso y a las 72 h de la IL-6 y del lactato (con mediciones cuantitativas) entre los supervivientes y los no supervivientes ( $p < 0,001$  para ambos) pero no para la PCT (8,1 ng/ml vs. 7 ng/ml a las 72 h,  $p = 0,68$ ). Pensamos que quizás el factor determinante más importante para no haber obtenido diferencias significativas (además del tamaño muestral) se origina en la técnica de determinación de la PCT que según explican los autores es semicuantitativa y por la tecnología TRACE empleada solo ofrece sensibilidad de 0,5 ng/ml y depende de una validación en intervalos, proporcionando resultados de los valores de  $< 0,5$  ng/ml (determinación denominada «normal»), de 0,5–2 ng/ml, de 2–10 ng/ml y valores  $> 10$  ng/ml. La determinación cuantitativa de la PCT tiene una sensibilidad de 0,02 ng/ml y los estudios realizados con esta técnica generalmente nos muestran puntos de corte menores y mucho más ajustados para pronosticar la mortalidad, la progresión a sepsis grave o shock séptico o la bacteriemia<sup>3</sup> que con la determinación semicuantitativa. Por lo tanto, y como se

refleja en una revisión pendiente de ser publicada<sup>6</sup>, no resultan comparables estudios o determinaciones de la PCT con distintas técnicas (cuantitativas y semicuantitativas), por lo que la ausencia del valor pronóstico de la PCT al comparar las determinaciones al ingreso y al tercer día en el estudio de Miguel-Bayarri et al.<sup>1</sup> no pueden originar conclusiones definitivas en nuestra opinión ni los resultados ser comparados, sin asumir este sesgo, con otros estudios relacionados con la PCT<sup>2,5</sup> o con otros biomarcadores que utilizan técnicas cuantitativas como la IL-6 o el lactato en su propio estudio. En nuestro centro analizamos retrospectivamente las historias clínicas de 52 pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias con sepsis grave y shock séptico (según criterios de la Conferencia de Consenso SCCM/ESIMC/ACCP/ATS/SIS de 2001) en los que se obtuvieron determinaciones de la PCT cuantitativas al ingreso al hospital y a las 72 h durante el año 2010 y que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o en planta. Los pacientes tenían una edad media de  $62,7 \pm 18,4$  con un APACHE II de  $16 \pm 5,5$  a su ingreso. Utilizamos el paquete SPSS 11 v para Windows (el contraste de proporciones se realizó con la prueba de la Chi-cuadrado y cuando se requirió el test exacto de Fisher, en el caso de variables continuas el test de la t de Student o de la U de Mann-Whitney, considerando significativa una  $p < 0,05$ ). Entre los 38 pacientes supervivientes y los 14 fallecidos se encontraron diferencias significativas en el aclaramiento de la PCT (86 vs. -12%,  $p < 0,05$ ) respecto a la mortalidad y también se encontró una relación significativa como predictor de ingreso en la UCI cuando se produjo un incremento de la PCT (98% en los que requirieron ingreso en la UCI en la evolución vs. 12% en los que no,  $p < 0,05$ ). En función de estos resultados y de los obtenidos por Rodríguez et al.<sup>2</sup> y Suberviola et al.<sup>5</sup> con técnicas cuantitativas pensamos que el aclaramiento de la PCT tiene un valor pronóstico y una utilidad estimable en los pacientes con sepsis grave y shock séptico.

### Bibliografía

1. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martín-Orsio LF, Tormo-Calandrin C, et al. Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleukina-6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. Med Intensiva. 2012;36:556–62.
2. Ruiz-Rodríguez JC, Caballero J, Ruiz-Sanmartín A, Tibas VJ, Pérez M, Bóveda JL, et al. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. Med Intensiva. 2012;36:475–80.
3. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. Emergencias. 2012;24:348–56.

4. Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? *Emergencias*. 2012;24:343-5.
5. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. *Med Intensiva*. 2012;36:177-84.
6. Julián-Jiménez A, Candel FJ, González J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005>.

A. Julián-Jiménez<sup>a,\*</sup>, E.J. Laserna-Mendieta<sup>b</sup>,  
J. Timón-Zapata<sup>b</sup> y A. Pedrosa Guerrero<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España  
<sup>b</sup> Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España  
<sup>c</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [agustinj@sescam.jccm.es](mailto:agustinj@sescam.jccm.es)  
(A. Julián-Jiménez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2012.11.004>

## Criterios de síndrome de distrés respiratorio agudo

### Acute respiratory distress syndrome criteria

Sr. Director:

Hemos leído con sumo interés el artículo publicado por J. Villar y R.M. Kacmarek<sup>1</sup>, recientemente publicado en *MEDICINA INTENSIVA*, en el que se realiza una crítica metodológica a la definición de Berlín sobre los criterios de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)<sup>2</sup> con la que estamos fundamentalmente de acuerdo, enfatizando en la no posibilidad de volver a evaluar el grado de hipoxemia bajo un patrón estándar de ventilación en un tiempo determinado.

Específicamente, uno de los puntos que recalca es que la definición empírica de SDRA no considera el nivel de FiO<sub>2</sub> para la categorización de la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><sup>3,4</sup>. Alega que algunos pacientes no cumplirían criterios de SDRA si la FiO<sub>2</sub> mínima fuera 0,5.

En nuestra opinión se debería estandarizar este nivel de FiO<sub>2</sub>, ya que el desequilibrio ventilación/perfusión o *shunt funcional* se corrige en cada paciente a FiO<sub>2</sub> diferentes. Hemos estudiado este efecto en 6 pacientes afectados de SDRA y en 5 de ellos hemos observado que la diferencia entre medir la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> con 0,5 o 1 varió significativamente esta relación, tanto que 5 de los 6 pacientes dejaron de cumplir criterios de SDRA; este mismo fenómeno fue descrito por Ferguson et al. (ICM 2004)<sup>5</sup> en una serie de 41 pacientes, el 58% de los cuales salió del grupo SDRA cuando se calculó la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> con FiO<sub>2</sub> 1. Por lo tanto, creemos que se debería estandarizar la FiO<sub>2</sub> a 1 cuando medimos la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Las atelectasias por resorción de nitrógeno que tienen lugar con esta FiO<sub>2</sub> serían uno de los inconvenientes,

pero que se vería minimizado por la utilización de PEEP. La ventaja sería que en todos habríamos corregido el desequilibrio ventilación/perfusión, situación que no se daría si en los criterios únicamente especificamos que la FiO<sub>2</sub> debe ser superior a 0,5.

### Bibliografía

1. Villar J, Kacmarek RM. The American-European Consensus definition of the acute respiratory distress syndrome is dead, long live positive end-expiratory pressure. *Medicina Intensiva*. 2012;36:571-5.
2. The Berlin definition of acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2012;307:2526-33.
3. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, et al. HELP Network. An early PEEP/FiO<sub>2</sub> trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *AmJ Respir Crit Care Med*. 2007;176:795-804.
4. Aboab J, Lous B, Jonson B, Brochard L. Relation between PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio and FiO<sub>2</sub>: a mathematical description. *Int Care Med*. 2006;32:1494-7.
5. Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, Singh JM, Hallett DC, Mehta S, et al. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med*. 2004;30:1111-6.

J.F. Solsona Durán\*, M. Basas Satorras, A. Zapatero Ferrándiz y M.P. Gracia Arnillas

Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital del Mar, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [13713@parcdesalutmar.ca](mailto:13713@parcdesalutmar.ca)  
(J.F. Solsona Durán).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2012.11.011>



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



## Carta al Editor

### El uso rutinario del Pneumonia Severity Index junto a otros criterios mejora el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias

#### *The routine use of the Pneumonia Severity Index together with other criteria improves the management of community acquired pneumonia*

Sr. Director:

Hemos leído con gran interés el artículo de Delgado et al.<sup>1</sup> «Uso rutinario del Pneumonia Severity Index en el servicio de urgencias: efecto sobre los indicadores de proceso y resultado en neumonía adquirida en la comunidad». Coincidimos plenamente con los autores cuando concluyen que la implantación de una guía de práctica clínica (GPC) que incluya una escala pronóstica de evaluación del riesgo (en este caso el Pneumonia Severity Index [PSI]), mejora el manejo global de los pacientes: disminución de ingresos inadecuados, mejora de la ubicación definitiva del paciente (ingreso o alta), mejora de la precocidad y adecuación de tratamiento antimicrobiano administrado en el servicio de urgencias (SU) que, en los pacientes de mayor riesgo, se asocia a disminución de la mortalidad<sup>2</sup>, etc. En esta línea nuestro grupo confirmó, en un estudio preliminar<sup>3</sup>, que tras la implantación de una GPC que incluía el PSI se consigue (con significación estadística,  $p < 0,05$ ) mejorar la administración precoz y adecuada del antimicrobiano, disminuir el tiempo de administración del antibiótico, la estancia hospitalaria y la tasa de reconsultas en el SU, entre otras variables. Analizando el estudio pensamos que todo ello pasa por la importancia de acertar al decidir la necesidad de ingreso del paciente (el cuándo) y su ubicación apropiada (el dónde), que van a condicionar tanto el pronóstico del paciente con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) como la solicitud de pruebas de laboratorio y microbiológicas, la pauta antimicrobiana (vía de administración, adecuación, duración), la intensidad de la observación clínica y el consumo de recursos sanitarios<sup>4</sup>. También estamos de acuerdo, como señalan en su artículo los autores, que la contención del gasto sanitario, siempre que se priorice la seguridad para el paciente, conlleva la necesidad de precisar de forma más rigurosa la indicación de hospitalización en el paciente con NAC<sup>1,4</sup>. En este sentido, en nuestro grupo desde hace años estamos estudiando cómo mejorar la decisión de ingreso hospitalario (el cuándo y el cómo) y buscando alternativas a la hospitalización convencional que sean capaces de preservar la seguridad del paciente, como ya han demostrado distintos estudios realizados en los SU hospitalarios<sup>5,6</sup>. Pero pensamos, por las limitaciones y debilidades que tienen las escalas pronósticas de gravedad (EPG), y entre ellas el PSI, que además de los factores señalados en las EPG (que confieren una valoración puntual y estática) y los dependientes del propio estado funcional del paciente, existen otros criterios independientes «más dinámicos», como lo es la propia infección y la respuesta inflamatoria sistémica, que determinan el pronóstico en las primeras horas de estancia del paciente

en el SU<sup>7</sup>. La estimación de la probabilidad de bacteriemia, la situación clínica del paciente (existencia de sepsis, sepsis grave o shock séptico) como estadios de un proceso dinámico y la inclusión de los biomarcadores para colaborar en la decisión de ingreso y/o ubicación más adecuada son ya realidades en la práctica clínica<sup>8,9</sup>. Los biomarcadores no solo pronostican la mortalidad, sino que también ofrecen la posibilidad de predecir bacteriemia, progresión a shock séptico e incluso sugerir una orientación etiológica<sup>9,10</sup>. La accesibilidad creciente de la procalcitonina (PCT) en muchos SU y la rapidez y facilidad de su técnica hacen que esta se postule como criterio añadido a las EPG para valorar la gravedad y la toma de decisiones en los SU hospitalarios<sup>7</sup>. En un intento de encontrar por nuestra parte una mayor adecuación de los ingresos, creemos que resulta necesario valorar junto con el PSI la sospecha de bacteriemia, la existencia de los criterios de sepsis, sepsis grave y shock séptico junto con los niveles de PCT, que si son superiores a 1 ng/ml nos obligarían a decidir el ingreso del paciente con NAC (al menos en observación)<sup>7,9</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que las concentraciones de PCT en la NAC pueden resultar de utilidad para predecir bacteriemia, ya que la frecuencia de hemocultivos positivos es del 20% ante  $PCT > 2$  ng/ml y menor al 2% cuando la  $PCT < 2$  ng/ml ( $p < 0,001$ )<sup>7,9</sup>. Por todo ello parece conveniente incluir, como otros autores aconsejan recientemente, a la PCT como criterio adicional para la valoración pronóstica inicial de los pacientes con NAC junto con el PSI<sup>7-10</sup>. Para valorar esta recomendación hemos efectuado un estudio observacional que incluyó a 100 pacientes con NAC atendidos en el SU en los que se utilizó el PSI sin PCT comparando con otros 100 en los que, además, se añadió la concentración de PCT con un punto de corte arbitrario de 1 ng/ml de PCT como variable independiente para decidir alta-ingreso. Para el análisis comparativo utilizamos el paquete SPSS14.0 (t de Student y  $\chi^2$  corregida por Yates para las proporciones, considerando diferencia significativa  $p < 0,05$ ). Entre otros resultados, comprobamos que las altas inadecuadas (PSI I-III que presentan una respuesta inflamatoria importante, relacionada con una  $PCT > 1$  ng/ml, probabilidad de bacteriemia elevada o existencia de criterios de sepsis) disminuyeron del 30% (12 casos) al 13% (5 casos) al incluir la PCT ( $p < 0,05$ ). Junto a ello, la tasa de reconsultas tras el alta en el SU y la mortalidad global evaluada a los 30 días también disminuyeron globalmente en el grupo que incluyó la PCT junto al PSI (12 vs 7% y 13 vs 12%). Por ello, y a la espera de terminar un estudio metodológicamente más correcto y con una muestra superior que valide correctamente estos datos, hemos incluido en nuestros protocolos la PCT para mejorar la adecuación de los ingresos en la NAC.

## Bibliografía

1. Delgado M, Álvarez MM, Carrascosa I, Rodríguez-Velasco M, Barrios JL, Canut A. Uso rutinario del Pneumonia Severity Index en el servicio de urgencias: efecto sobre los indicadores de proceso y resultado en neumonía adquirida en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.04.012>.

2. González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.01.025>.
3. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Laín N. ¿Es posible mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias? *Arch Bronconeumol.* 2010;46:445–50.
4. Julián-Jiménez A. ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? *Emergencias.* 2011;23:161–3.
5. Llorens P, Murcia-Zaragoza J, Sánchez-Paya J, Laghzaoui F, Reus S, Carratalá-Perales JM, et al. Evaluación de un modelo de atención coordinada entre alternativas a la hospitalización convencional en la neumonía adquirida en la comunidad. *Emergencias.* 2011;23:167–74.
6. Juan A, Jacob J, Llopis F, Gómez-Vaquero C, Ferré C, Pérez-Mas JR, et al. Análisis de la seguridad y la eficacia de la unidad de corta estancia en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Emergencias.* 2011;23:175–82.
7. Julián-Jiménez A, González-Castillo J, Candel González FJ. ¿Cuándo, dónde y cómo ingresar al paciente con neumonía adquirida en la comunidad? *Rev Clin Esp.* 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2012.02.006>.
8. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009;64:587–91.
9. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Sentenac JG, Aguilar J. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:666–7.
10. Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallares A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect.* 2006;52:169–77.

Agustín Julián-Jiménez<sup>a,\*</sup>, Jesús Timón-Zapata<sup>b</sup>,  
Emilio José Laserna-Mendieta<sup>b</sup> y Daniel Pineda-Tenor<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España*

<sup>b</sup> *Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [agustinj@sescam.jccm.es](mailto:agustinj@sescam.jccm.es) (A. Julián-Jiménez).



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



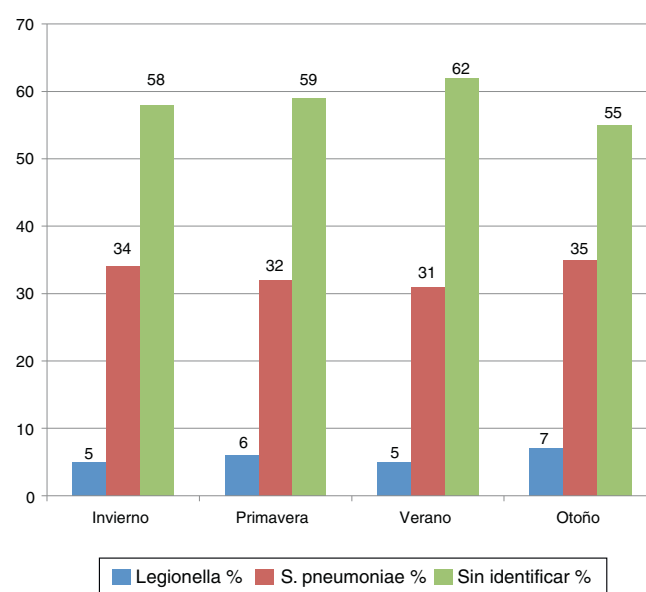
## Carta al Director

### Patrón etiológico de la neumonía adquirida en la comunidad: importancia del factor geográfico

#### Etiological Pattern of Community-Acquired Pneumonia: Importance of the Geographical Factor

Sr. Director:

Hemos leído con interés el manuscrito de Herrera-Lara et al.<sup>1</sup> recientemente publicado en *Archivos de Bronconeumología*. Apreciamos dicho estudio, que pone de manifiesto la influencia de la estación y el clima en la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), aunque solo en los pacientes ingresados en la planta de neumología. Limitación reconocida por los autores, que se une a no considerar a los pacientes que son dados de alta desde el servicio de urgencias (SU) y que constituyen más del 50% de las NAC vistas en los mismos<sup>2</sup>. Datos que coinciden con estudios de nuestro grupo<sup>3</sup> y ponen de manifiesto la importancia cuantitativa de este subgrupo a la hora de cifrar la etiología global del proceso. Los factores a tener en cuenta para sospechar la etiología de la NAC son muchos: clima, estación, edad, lugar de destino-tratamiento, comorbilidad y características del paciente, la coincidencia con una epidemia vírica, etc.<sup>4</sup>. La última guía de consenso de la NAC nos recuerda que *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno más frecuente en los pacientes tratados ambulatoriamente (incluyendo los dados de alta), en los ingresados en planta y en la unidad de cuidados intensivos (35, 43 y 42% de los aislamientos, respectivamente). Y por otro lado, el aumento y la importancia de *Legionella pneumophila*, que supone el 6, el 8 y el 8% de los casos, según los destinos comentados<sup>4</sup>. Estas cifras coinciden con las publicadas por Herrera-Lara et al.<sup>1</sup>, que confirman que el 8,6% están originadas por *L. pneumophila*. En nuestro entorno, Toledo, con inviernos más fríos y lluviosos (comparando la media de temperatura en Toledo de 2009-2011 de 7,20°, frente a 9,72°C de media del estudio de Herrera-Lara et al.<sup>1</sup>, y precipitaciones de 54,31 acumulados vs 35,21) y veranos más calurosos y lluviosos (26,23 vs 24,6°C de media y 15,9 vs 8,271), hemos estudiado tanto la incidencia de la NAC según la distribución estacional como las diferencias de frecuencias entre *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*, aprovechando las bases de datos de distintos estudios sobre el manejo de la NAC realizados en los años 2009-2011<sup>3,5</sup>. La investigación para *S. pneumoniae* y *L. pneumophila* se realizó sistemáticamente a todos los enfermos con sepsis e ingresados con antigenuria en orina para neumococo y para *L. pneumophila* serogrupo 1 (inmunocromatografía de membrana-Binax NOW®). Y en los pacientes ingresados se solicitaron hemocultivos y cultivo de esputo con siembra directa cuando fueron adecuados (*Legionella*: inmunofluorescencia directa Ag. *Legionella pneumophila*). Se incluyeron 1.698 casos de NAC del SU (el 51% ingresaron y se obtuvo diagnóstico etiológico en el 39,5%). La distribución estacional comparada con el trabajo



**Figura 1.** Distribución estacional de los patógenos causales de la neumonía adquirida en la comunidad.

Invierno: diciembre a febrero; Primavera: marzo a mayo; Verano: junio a agosto; Otoño: septiembre a noviembre.

de Herrera-Lara et al.<sup>1</sup> fue: invierno (38 vs 36,6%), primavera (25 vs 20,2%), verano (8 vs 18,5%) y otoño (31 vs 24,7%). En la figura 1 se muestra la distribución de ambos con patrón similar en todas las estaciones ( $p = \text{NS}$ ). Otros diagnósticos, como bacterias atípicas (2,5% para *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*) y virales (0,5-1%) no tuvieron diferencias estacionales, aunque sus proporciones seguro que están infraestimadas, ya que su estudio no fue sistemático. En conclusión, el clima y la estación influyen en la etiología de la NAC, pero también el lugar geográfico y otros factores.

## Bibliografía

- Herrera-Lara S, Fernández-Fabrellas E, Cervera-Juan A, Blanquer-Olías R. ¿Influyen la estación y el clima en la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad? Arch Bronconeumol. 2013;49:140-5.
- Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. Emergencias. 2013;25:368-78.
- Julián-Jiménez A, Palomo de los Reyes MJ, Parejo Míguez R, Laín-Terés N, Cuena-Boy R, Lozano-Ancín A. Mejora del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. Arch Bronconeumol. 2013;49:230-40.



4. Torres A, Barberán J, Falguera M, Menéndez R, Molina J, Olaechea P, et al. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Med Clin (Barc). 2013;140, e1-223.19.
5. Julián-Jiménez A, Parejo Míguez R, Cuenca Boy R, Palomo de los Reyes MJ, Laín Terés N, Lozano Ancín A. Intervenciones para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad desde el servicio de urgencias. Emergencias. 2013;25:379-92.

Agustín Julián-Jiménez\*, Manuel Flores Chacartegui  
y Ana Nieves Piqueras-Martínez

*Servicio de Urgencias-Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España*

\* Autor para correspondencia.  
Correos electrónicos: [agustinj@sescam.jccm.es](mailto:agustinj@sescam.jccm.es),  
[agustin.jj@wanadoo.es](mailto:agustin.jj@wanadoo.es) (A. Julián-Jiménez).



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



## Carta al Editor

### La implantación de una guía clínica mejora la adecuación de la prescripción del antibiótico

### *The implementation of clinical guidelines improves the appropriateness of antibiotic prescribing*

Sr. Editor:

Hemos leído con gran atención el interesante estudio de Fernández-Urrusuno et al.<sup>1</sup> «Adecuación de la prescripción de antibióticos en un área de atención primaria». Estamos de acuerdo, y muy sensibilizados, con muchas de las consideraciones que realizan los autores en su discusión y con las conclusiones a las que llegan: existe un alto grado de inadecuación en la prescripción de antibióticos (alrededor del 80% de las ocasiones) en atención primaria. Este resultado es muy preocupante y relevante por la repercusión en la exposición de los pacientes a posibles efectos adversos evitables, por el más que probable fracaso terapéutico (y sus consecuencias en relación con la morbilidad y la excesiva e inadecuada presión antibiótica que favorece la aparición de microorganismos resistentes<sup>2</sup>. Pero este problema, desgraciadamente, no es exclusivo de un nivel asistencial, sino más bien un penoso mal generalizado que ocurre también en la atención especializada y en los servicios de urgencias (SU), en los cuales se debe administrar en la mayoría de procesos infecciosos un tratamiento empírico<sup>2</sup> (sirva como ejemplo por su frecuencia y gravedad la neumonía<sup>3</sup>), así como en pacientes pediátricos<sup>4</sup> y, lamentablemente, en los enfermos con una infección grave (sepsis, sepsis grave o shock séptico), que son los más susceptibles a la falta de adecuación y precocidad en la administración del antimicrobiano<sup>2</sup>. Al hilo de estos comentarios y aprovechando las bases de datos de distintos estudios realizados en nuestro centro<sup>4,5</sup>, quisiéramos exponer algunas consideraciones que confirman el problema existente en la administración inadecuada del antibiótico en los SU y las posibles intervenciones para erradicar, o por lo menos mejorar, el uso racional y pertinente del mismo. En base a la convicción de que el uso de una guía de práctica clínica (GPC) que incluya a la procalcitonina como biomarcador de infección<sup>6</sup> para la valoración y la toma de decisiones en el SU<sup>7</sup> (al menos para los pacientes con infección grave)<sup>8</sup>, diseñamos un estudio prospectivo observacional simple ciego (desde enero de 2008 hasta julio de 2012) donde 2 observadores independientes y ajenos a los médicos responsables de la asistencia en el SU revisaron las historias de 2 grupos de pacientes, cada uno de ellos con 400 casos diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad. El primer grupo lo constituyeron pacientes donde la atención médica y la administración del tratamiento antibiótico se realizaron en función de las decisiones libres del médico responsable, y el segundo tras la implantación de una GPC y acciones formativas a todos los médicos, según las recomendaciones de las mismas<sup>3</sup>. Se consideró tratamiento adecuado cuando la prescripción antibiótica coincidió con las recomendaciones. Para el análisis comparativo se utilizó el programa IBM-SPSS Statistics 19 para Windows, considerándose

las diferencias estadísticamente significativas con un valor de  $p < 0,01$ . Para comparar los parámetros entre los grupos se utilizó el test de Fisher y la prueba de la ji al cuadrado para las proporciones. Algunos de los resultados más relevantes al comparar ambos grupos con  $p < 0,01$  fueron: administración precoz (en 4 h) del antibiótico (45,85 vs 90,8%), elección del antibiótico adecuado (61,1 vs 96,5%), fallo de prescripción en la dosis y/o el tiempo de tratamiento (58,1 vs 96,5%), necesidad o cambio por decisión médica de la pauta antibiótica en el domicilio o en planta de hospitalización (43,4 vs 5,47%), aparición de efectos secundarios atribuidos al antibiótico (7,3 vs 3%), prescripción y duración del tratamiento antibiótico (media  $\pm$  DE) ( $11,83 \pm 3,75$  vs  $10,01 \pm 3,2$  días). Estos datos nos demuestran que tras la implantación y el seguimiento de una GPC que se ayuda de los biomarcadores para la toma de decisiones<sup>6-8</sup> se mejora la adecuación de la mayoría de los parámetros evaluados en relación con la indicación y la administración precoz y adecuada de los antibióticos<sup>3</sup>. Este hecho —evaluar la prescripción de los antibióticos y su adecuación en función de la existencia y seguimiento de recomendaciones de las sociedades científicas— también ha sido publicado en los SU pediátricos<sup>9</sup>, confirmando nuestros datos. Por lo tanto, y siendo conscientes del margen de mejora y el grado de inadecuación del manejo antibiótico, urge, con el liderazgo de la SEIMC, que se elaboren y fomenten y se implique a todos los clínicos en el conocimiento, la implantación y el seguimiento de las GPC y/o recomendaciones de las Sociedades Científicas indicadas. Sin olvidar la ayuda que en la actualidad pueden prestarnos algunas herramientas como los biomarcadores para la mejor valoración de los pacientes con infección y la adecuación de la administración del tratamiento antimicrobiano.

## Bibliografía

1. Fernández-Urrusuno R, Flores-Dorado M, Vilches-Arenas A, Serrano-Martino C, Corral-Baena S, Montero-Balosa MC. Adecuación de la prescripción de antibióticos en un área de atención primaria: estudio descriptivo transversal. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.05.004>
2. González del Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:173–80.
3. Borrás Novell C, Hernández Bou S, García García JJ, en representación del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP). Prescripción antibiótica en los pacientes hospitalizados desde Urgencias. Estudio multicéntrico. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:15–20.
4. Julián-Jiménez A, Parejo Míguez R, Cuenca Boy R, Palomo de los Reyes MJ, Laín Terés N, Lozano Ancín A. Intervenciones para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad desde el servicio de urgencias. *Emergencias*. 2013;25:379–92.
5. Julián-Jiménez A, Palomo de los Reyes MJ, Parejo Míguez R, Laín-Terés N, Cuenca-Boy R, Lozano-Ancín A. Mejora del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:230–40.
6. Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? *Emergencias*. 2012;24:343–5.
7. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005>



8. Tudela P, Prat C, Lacombe A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias*. 2012;24:348–56.
9. Piñero Pérez R, Calvo Rey C, Medina Claros AF, Bravo Acuña J, Cabrera García L, Fernández-Llamazares CM, et al. Uso empírico de antibióticos en niños en España. Resultados de una Encuesta Pediátrica Nacional 2012 (Estudio ABES). *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:32–41.

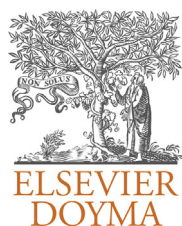
<sup>a</sup> Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [agustinj@sescam.jccm.es](mailto:agustinj@sescam.jccm.es),  
[agustin.jj@wanadoo.es](mailto:agustin.jj@wanadoo.es) (A. Julián-Jiménez).

Q1 Agustín Julián-Jiménez<sup>a,\*</sup>,  
Johanes Abel Gonzales-Caruancho<sup>b</sup>,  
Ana Nieves Piqueras-Martínez<sup>b</sup> y Manuel Flores-Chacartegui<sup>a</sup>



# ANALES DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/anpediatr



## CARTA AL EDITOR

### Utilidad de la procalcitonina para la prescripción antibiótica y la sospecha de bacteriemia en urgencias

### Usefulness of procalcitonin for prescribing of antibiotics and suspicion of bacteremia in the emergency department

Sr. Editor:

Hemos leído con gran atención los interesantes manuscritos de Borrás Novel et al.<sup>1</sup> y de Piñeiro Pérez et al.<sup>2</sup>, recientemente publicados en ANALES DE PEDIATRÍA. Apreciamos y valoramos ambos trabajos, que ponen de manifiesto la importancia de conocer la prevalencia de las enfermedades infecciosas que son atendidas en los servicios de urgencias (SU), la indicación y adecuación de la terapia antimicrobiana, el uso de estudios microbiológicos empleados y la importancia del seguimiento de las guías de práctica clínica (GPC) para disminuir la variabilidad y mejorar la prescripción de los antimicrobianos. Estamos de acuerdo con todas estas afirmaciones, pero echamos de menos el incorporar los biomarcadores de inflamación e infección (BII), fundamentalmente la procalcitonina (PCT), como herramientas muy útiles en el SU a la hora de valorar y sospechar los episodios de infección bacteriana grave (y/o posible bacteriemia), tal y como se recomienda y utiliza de forma protocolizada en adultos<sup>3</sup>. La PCT ha sido incluida en la valoración en el SU de los pacientes adultos (y pediátricos)<sup>4</sup> y en distintas GPC de los pacientes con fiebre sin foco y sospecha de bacteriemia, sepsis, sepsis grave y shock séptico, neumonía grave, sepsis de origen urológico o incluso para decidir si se debe ingresar o no al paciente (en hospitalización o en la unidad de cuidados intensivos)<sup>3</sup>. Además, en los últimos años, ha crecido el número de publicaciones que recomiendan el uso de la PCT como guía para iniciar, cambiar o terminar una terapia antibiótica, con seguridad para los pacientes de todas las edades y beneficios para el sistema y el nicho ecológico, al disminuir la presión antibiótica y la posibilidad de aparición de resistencias<sup>3,5</sup>. Tal y como comentan en su artículo Borrás Novell et al.<sup>1</sup>, la neumonía, la infección urinaria y la fiebre sin foco o la sospecha de bacteriemia son las causas más frecuentes de ingreso por infección e indicación de terapia antibiótica desde el SU. En un reciente estudio en

adultos, diseñado de forma muy parecida al de Borrás Novell et al. (descriptivo, transversal, en 49 SU durante los días 10 y 20 de cada mes, durante 12 meses consecutivos), Martínez Ortiz de Zárate et al.<sup>6</sup> también señalan las mismas causas más frecuentes de ingreso con prescripción antibiótica en los enfermos adultos. Se prescribieron antibióticos en el 27,3% de los pacientes pediátricos ingresados desde el SU % y dentro de este subgrupo se solicitaron hemocultivos en el 69,9% de los casos<sup>1</sup> (mientras que en los adultos solo se obtienen hemocultivos en el 14,6% de los casos en los que se prescriben antibióticos)<sup>6</sup>. Es conocido que la rentabilidad final de los hemocultivos extraídos en el SU es menor del 5% en los SU pediátricos<sup>7</sup> y en torno al 10% en los pacientes adultos<sup>8</sup>. Como el procesamiento de los hemocultivos tiene por objeto confirmar o descartar la existencia de bacteriemia, en la práctica diaria, y como herramienta de ayuda al clínico, un valor de PCT  $\geq 1$  ng/ml puede ser utilizado con seguridad como predictor de existencia de bacteriemia (y, por tanto, de indicación de extracción de hemocultivos y administración de antibiótico), tanto en los casos de fiebre sin foco como en la neumonía adquirida en la comunidad<sup>3,9</sup>, ya que para la predicción de bacteriemia se obtiene un área bajo la curva (ABC-ROC) de 0,92 (intervalo de confianza del 95%, 0,89-1) con una especificidad del 89% y un VPN del 97,8%<sup>9</sup>, en consonancia con lo comunicado por otros autores que consiguen un VPN  $> 96\%$ , con puntos de corte 0,5-1 ng/ml para descartar bacteriemia<sup>8</sup>. Evidentemente esta herramienta, junto con la valoración y las características individuales de los pacientes (como la edad), y el juicio del pediatra o médico de urgencias, pueden mejorar tanto el manejo clínico de los pacientes como la adecuación de la prescripción antibiótica. Si a este hecho añadimos lo afirmado por Piñeiro Pérez et al.<sup>2</sup>, «la necesidad de elaboración e implementación de documentos de consenso nacionales para el manejo de enfermedades infecciosas», pensamos que el beneficio del uso protocolizado de una GPC en el SU que incluya la valoración con los BII, como por ejemplo recomienda la Asociación Española de Pediatría para la neumonía adquirida en la comunidad<sup>10</sup>, se constituye en la intervención clave para mejorar el manejo de esta, y seguramente de otros procesos como las infecciones urinarias y la sospecha de bacteriemia. Pensamos que debemos seguir aunando esfuerzos y que el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría debe liderar y elaborar las GPC adecuadas para las enfermedades infecciosas más prevalentes e importantes que se atienden en los SU utilizando los recursos comentados.

## Bibliografía

1. Borrás Novell C, Hernández Bou S, García García JJ, en representación del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP). Prescripción antibiótica en los pacientes hospitalizados desde Urgencias. Estudio multicéntrico. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:15-20.
2. Piñero Pérez R, Calvo Rey C, Medina Claros AF, Bravo Acuña J, Cabrera García L, Fernández-Llamazares CM, et al. Uso empírico de antibióticos en niños en España. Resultados de una Encuesta Pediátrica Nacional 2012 (Estudio ABES). *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:32-41.
3. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005>.
4. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, Nylen E, Becker KL, Bachur R. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics*. 2008;122:701.
5. Stocker M, Hop WCJ, van Rossum AMC. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPInS): Effect of procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: A multicenter randomized superiority and non-inferiority intervention study. *BMC Pediatrics*. 2010;10:89.
6. Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias*. 2013;25:368-78.
7. Rodríguez Fanjul J, Hernández-Bou S, Trenchs Sainz de la Maza V, Luaces Cubells C. Estudio descriptivo de los hemocultivos positivos en un servicio de urgencias pediátrico. *Emergencias*. 2012;24:386-8.
8. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias*. 2012;24:348-56.
9. Julián-Jiménez A, Timón J, Laserna EJ, Sicilia-Bravo I, Palomode los Reyes MJ, Cabezas-Martínez A, et al. Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.015>.
10. Andrés Martín A, Moreno-Pérez D, Alfayate Miguélez S, Couceiro Ganzo JA, García García ML, Korta Murua J, et al. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76:162 e1-18.

A. Julián-Jiménez<sup>a,\*</sup>, J. González del Castillo<sup>b</sup> y F.J. Candel-González<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

<sup>b</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [agustinj@sescam.jccm.es](mailto:agustinj@sescam.jccm.es), [agustin.jj@wanadoo.es](mailto:agustin.jj@wanadoo.es) (A. Julián-Jiménez).